Victor GHICAVÎI

MEDICAMENTUL

BENEFICIU

SAU

PREJUDICIU



Chișinau • 2009

V. I. GHICAVÎI

MEDICAMENTUL:
beneficiu sau prejudiciu

Chişinău – 2009

CZU 615.2
G 48

Recenzenţi:

Boris Parii – d. h. ş. m., profesor universitar
Ion Corcimaru – d. h. ş. m., profesor universitar, membru corespondent al AŞ, şef catedră hematologie, oncologie şi terapie de campanie USMF „N. Testemiţanu"

Tehnoredactare şi realizare finală: **Ianoş Coreţchi, Natalia Dubrovin**

Machetare computerizată: ***Svetlana Cersac***
Coperta: ***Veaceslav Popovschi***
Corectori: ***T. Colin. N. Koporskaia***

Descrierea CIP a Camerei Naţionale a Cărţii

Ghicavîi, V. I.

Medicamentul: beneficiu sau prejudiciu / V. I. Ghicavîi. – Ch. : S. n., 2009 (Î.S. F.E.-P. "Tipogr. Centrală"). – 460 p.

500 ex.

ISBN 978-9975-78-730-7

ISBN 978-9975-78-730-7



Membru de onoare al Academiei de științe medicale din România.
Dublu (1996, 2004) Laureat al Premiului de Stat al Republicii Moldova.
Om emerit în știință.
Doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Victor Ion GHICAVÎI

Şef catedră farmacologie şi farmacologie clinică a Universităţii de Stat de Medicină şi Farmacie „N.Testemiţanu", Preşedintele societăţii ştiinţifice a farmacologilor din Republica Moldova. Autor şi coautor a peste 390 lucrări ştiinţifice, inclusiv 6 manuale de farmacologie, receptură şi farmacologie clinică, 9 monografii, 8 îndrumare, 51 invenţii în domeniul farmacologiei, 14 medicamente autohtone.

CUPRINS

PREFAȚĂ

Problema utilizării raționale a medicamentelor este destul de importantă și merită o atenție deosebită în continuu, deoarece piața farmaceutică din țară este inundată de un număr enorm de medicamente, cunoscute sub mai multe sinonime și care, indiferent de originea lor (sintetică sau naturală), sunt mult mai active, posedă mai multe proprietăți farmacologice, mecanisme de acțiune, efecte adverse, sunt utilizate în mai multe scopuri farmacoterapeutice și necesită respectarea anumitor cerințe la administrarea concomitentă a lor.

Lucrarea în cauză include un set de teme, consacrate particularităților utilizării raționale a medicamentelor în anumite afecțiuni și stări ale organismului. Structurată în mai multe compartimente, lucrarea încearcă să prezinte particularitățile de utilizare a celor mai utile medicamente în afecțiunile organelor (ficat, rinichi) responsabile de unele procese farmacocinetice (biotransformarea, eliminarea) ale medicamentelor în organism. Atenția cuvenită în lucrare este acordată și modalităților de utilizare ale medicamentelor în anumite perioade fiziologice (graviditate, alimentație la sân) ale organismului pentru a preîntâmpina, în măsura posibilităților, apariția efectelor adverse la copii.

Un compartiment aparte oferă informația asupra particularităților utilizării medicamentelor la copii și persoanele de vârstă înaintată.

E cunoscut faptul, că administrarea concomitentă a mai multor medicamente (polipragmazia), ce deseori are loc la efectuarea unui tratament complex a unor afecțiuni și stări patologice ale organismului, este însoțită de mai multe interacțiuni medicamentoase nefavorabile. Cele mai des întâlnite și posibile complicații ale tratamentului medicamentos de această proveniență, sunt prezentate în compartimentul respectiv al lucrării.

Modul în care au fost alese temele și felul în care a fost prezentat conținutul face ca lucrarea să fie utilă și tinerilor absolvenți de medicină, medicilor rezidenți, precum și specialiștilor care doresc o reîntărire și o reactualizare a noțiunilor din domeniul medicamentului.

Consider necesar să-mi exprim gratitudinea colaboratorilor catedrei pentru munca migăloasă de tehnoredactare primară și forma finală a acestei lucrări.

Conștient fiind, că această lucrare este perfectibilă, rămîn în continuare recunoscător tuturor celor care, prin observațiile și sugestiile lor, îmi vor ajuta la îmbunătățirea calității viitoarelor teme preconizate pentru prezentare.

Profesor universitar **Victor Ghicavîi**

I. CONCEPTUL UTILIZĂRII RAȚIONALE A MEDICAMENTELOR

E bine cunoscut faptul, că în secolul XXI medicina a intrat cu un arsenal viguros de medicamente. Industria farmaceutică mondială actualmente produce zeci de mii de preparate, prezentate în diverse forme farmaceutice. Majoritatea din ele sunt cunoscute sub un număr mare de sinonime (exemplu, acidul acetilsalicilic – 200 denumiri, metamizolul – 69; paracetamolul – 70 etc.). Așa în practica farmaceutică a SUA, Rusiei etc. se realizează medicamente cu mai mult de 20 000 de denumiri, dar în realitate sunt numai 600 – 700 medicamente, adică în medie câte 30 de denumiri pentru fiecare, celelalte sunt diverse medicamente reproduse ale diferitor firme, fiecare cu tehnologia, denumirea și prețurile sale (exemplu, captopril - 8 sinonime din 11 țări; ranitidina - 12 sinonime din 12 țări; diclofenac sodiu - 25 sinonime din 12 țări, etc.). Mai mult de 5 mii de medicamente sub diverse denumiri sunt înregistrate în Republica Moldova și autorizate pentru utilizare în practica medicală din țară. Medicul contemporan dispune de un număr enorm de medicamente pentru profilaxia și tratamentul celor mai diverse afecțiuni. Cu alte cuvinte, – secolul precedent a lăsat celui actual o moștenire științifică, farmacologică și medicamentoasă bogată, dar, cu regret, nu toate aceste medicamente sunt de o eficiență destul de înaltă, nu toate își găsesc utilizarea lor largă și deja s-a demonstrat, că utilizarea rațională a acestei moșteniri nu este chiar atât de simplă, deoarece:

- medicilor le revine să selecteze din această mare bogăție, acele medicamente, care în cea mai mare măsură corespund etiologiei, patogenezei și tabloului clinic al bolii, adică pe cele mai potrivite pentru tratarea pacientului concret.
- grupele farmacologice de medicamente actualmente se prezintă prin mai multe preparate deși apropiate după proprietățile farmacodinamice, dar foarte diferite după cele farmacocinetice, toleranța și alți parametri.
- actualmente medicamentele (sintetice sau de altă origine), sunt mult mai efective, posedă mai multe proprietăți farmacologice, mecanisme de acțiune, precum și reacții adverse, sunt utile în mai multe scopuri farmacoterapeutice (exemplu, antagoniștii Ca^{++}, beta-adrenoblocantele – ca hipotensive, antiaritmice, antianginoase; glucocorticoizii – antiinflamatoare, antișoc, imunosupresive, antialergice etc.).
- un șir de probleme stringente prezintă în fața medicului și interacțiunile medicamentoase, posibile la administrarea concomitentă a mai multor remedii, precum și influența lor asupra diferitor parametri biochimici și de laborator.
- pacienții pot <u>în mod diferit</u> reacționa la unul și același preparat.

Toate acestea în mare măsură complică activitatea medicului în administrarea eficace şi inofensivă a medicamentului.

Prescrierea şi utilizarea medicamentelor este influenţată de mai mulţi factori interconecşi. Tratamentul iraţional poate fi consecinţă a lipsei sistemelor reglementare de stat adecvate; insuficienţei medicamentelor vitale şi prezenţei medicamentelor inutile; lipsei informaţiei obiective despre medicamente, influenţei reclamei asupra lucrătorilor medicali şi pacienţilor; nivelului insuficient de instruire profesională a medicilor şi farmaciştilor şi unui alt şir de motive obiective şi subiective.

În practica medicală deseori se întâlnesc prescrieri iraţionale şi neargumentate a medicamentelor. Aşa, în baza analizei a circa 500 foi de observaţii a unor secţii de profil terapeutic ale spitalelor republicane şi raionale au fost depistate cele mai des întâlnite lacune: polipragmazia (71%), politerapia (42%), prescrierea neeficace a medicamentelor (40%), neconsiderarea contraindicaţiilor (32%), cazuri de administrare concomitentă a medicamentelor incompatibile terapeutic (15%), iar posibilitatea de a procura liber medicamente, neprescrierea reţetelor şi nerespectarea ordinului MS Nr.195 din 10.07.2000 „Cu privire la modul de prescriere şi livrare a medicamentelor"– una din motivele principale ale autotratamentului.

În majoritatea ţărilor până la 30–40% din finanţele alocate pentru sistemul de sănătate sunt cheltuite pentru achiziţionarea medicamentelor. O mare parte din aceşti bani sunt pierduţi în rezultatul utilizării iraţionale a medicamentelor şi achiziţionărilor neefective ale preparatelor. Principalele tipuri de utilizare iraţională a medicamentelor pot fi:

- selectarea incorectă a medicamentelor;
- prescrierea medicamentului în cazurile când tratamentul medicamentos nu este indicat;
- prescrierea medicamentelor neefective sau cu eficacitate suspectă;
- prescrierea medicamentelor cu un risc sporit de reacţii adverse;
- prescrierea medicamentelor dăunătoare fără a ţine cont de raportul beneficiu / prejudiciu;
- prescrierea medicamentelor fără considerarea interacţiunii lor;
- prescrierea şi dublicarea neargumentată a medicamentelor;
- dozarea insuficientă a medicamentelor efective;
- utilizarea medicamentelor cu acelaşi mecanism de acţiune;
- utilizarea medicamentelor pe o durată incorectă de timp (foarte scurtă sau prea îndelungată);
- politerapia şi polipragmazia etc.

Utilizarea iraţională a medicamentelor creează un cerc vicios: resursele, care puteau fi utilizate pentru profilaxia şi tratamentul maladiilor, se cheltuiesc pentru lichidarea consecinţelor tratamentului incorect. Utilizarea iraţională a

medicamentelor provoacă dauna sănătăţii pacientului; determină, de regulă, o creştere a frecvenţei reacţiilor adverse şi complicaţiilor tratamentului medicamentos; contribuie la apariţia „bolii medicamentoase"; grevează în mod inutil costul tratamentului; creşte rezistenţa microorganismelor (la antibioticoterapia iraţională) şi letalitatea bolnavilor din cauza bolilor infecţioase grave; sporeşte cheltuielile financiare atât a pacientului, cât şi a instituţiei medicale, a bugetului de sănătate în general.

Aşa, consecinţă a utilizării iraţionale pe larg şi timp îndelungat a antibioticelor a devenit problema creşterii rezistenţei microorganismelor practic la toate grupele de remedii antimicrobiene şi moartea bolnavilor din cauza maladiilor infecţioase grave. În SUA în rezultatul rezistenţei la antibiotice anual mor 60 000 de oameni şi se cheltuie suplimentar 4 miliarde de dolari.

Indicaţiile medicului sunt determinate de nivelul cunoştinţelor lui, experienţa clinică şi deprinderile lui, prezenţa informaţiei autentice despre medicamente. Calitatea indicaţiilor depinde de timpul, care medicul îl poate acorda examinării pacientului şi convorbirii cu el. Importanţă semnificativă au comunicabilitatea medicului şi pacientului, precum şi relaţiile reciproce între ei. Uneori se încearcă presiuni asupra medicului din partea pacientului, care aşteaptă un anumit tratament în dependenţă de concepţia lui, nivelul cultural, tradiţiile, citirea literaturii populare, opinia publică răspândită, reclamă, ce impune medicul să recurgă la indicaţii incorecte.

Utilizarea corectă a medicamentelor de către bolnavi în mare măsură este determinată de recomandările farmacistului. Eficacitatea activităţii farmacistului la rândul său depinde de nivelul instruirii lui profesionale, asortimentul preparatelor în farmacie, prezenţa informaţiei autentice despre medicamente şi timpul pentru discuţie cu pacientul, precum şi de rezultatul controlului livrării medicamentelor.

Respectarea regimului tratamentului medicamentos de către pacient depinde de gradul de instruire, încrederea lui în medic şi în eficacitatea medicamentului prescris, comoditatea administrării preparatului (calea de administrare, forma medicamentoasă, cantitatea prizelor pe zi ş.a.).

Pentru prescrierea raţională a medicamentelor medicul trebuie să:

- cunoască la perfecţie principiile (strategia şi tactica) generale ale farmacoterapiei contemporane;
- posede informaţia autentică şi oportună despre medicamente;
- determine în fiecare caz scopurile medicale concrete;
- cunoască despre medicamentul administrat pacientului toţi parametrii chimici, farmacodinamici, farmacocinetici, toxicologici ş.a., contraindicaţiile, toate particularităţile (pozitive şi negative) ale medicamentului de noua generaţie propus, să fie ferm convins de necesitatea substituirii cu acestea a preparatului generaţiei precedente etc.;

- fie familiarizat şi să țină cont de problemele farmacoeconomiei, atât de importante din punct de vedere practic şi economic (accesibilitatea medicamentului pentru pacientul concret);
- cunoască denumirile comune internaţionale a medicamentelor, de obicei, prezentate în materialele informative şi pe etichete, menite de a acorda medicului posibilitatea de a se dumeri în mulțimea de denumiri comerciale (sinonime);
- țină cont de posibilele interacţiuni la administrarea concomitentă a medicamentelor.

În legătură cu creşterea în continuu a costului prestărilor medicale şi a prețurilor la medicamente, în lumea întreagă s-a creat situaţia, în care, conform experților OMS: „nici într-o ţară nu sunt mijloace suficiente pentru sistemul sănătăţii". Agravarea situaţiei economice a sistemului de sănătate din ţară negativ se reflectă asupra aprovizionării cu medicamente a procesului curativ-diagnostic a pacienților din staţionare (spitalizaţi) şi a celor de ambulator. În sistemul de sănătate s-a creat situaţia în care, dintr-o parte, este garantată aprovizionarea gratuită cu medicamente a anumitor categorii de cetăţeni, iar din altă parte, aceasta nu este susţinută financiar.

O astfel de situaţie şi experienţa mondială arată, că cea mai efectivă modalitate de optimizare a utilizării raţionale a bugetului sistemului de sănătate este selectarea şi utilizarea raţională a medicamentelor, deoarece:

- profilaxia şi tratamentul se folosesc în toate domeniile medicinei clinice (a crescut rolul factorului medicamentos);
- cheltuielile pentru medicamente constituie o parte semnificativă a bugetului sistemului de sănătate (5–25%);
- farmacoterapia determină atât rezultatele precoce, cât şi cele tardive ale multor maladii, inclusiv supravieţuirea şi calitatea vieţii bolnavilor şi, prin urmare, exercită o influenţă considerabilă atât asupra cheltuielilor sistemului de sănătate, cât şi asupra cheltuielilor societăţii în întregime;
- piaţa farmaceutică enormă prezintă suficiențe alternative pentru tratamentul unora şi aceloraşi afecţiuni şi permite de a efectua o selecţie raţională a medicamentelor, ţinând cont de eficacitatea farmacoeconomică a lor.

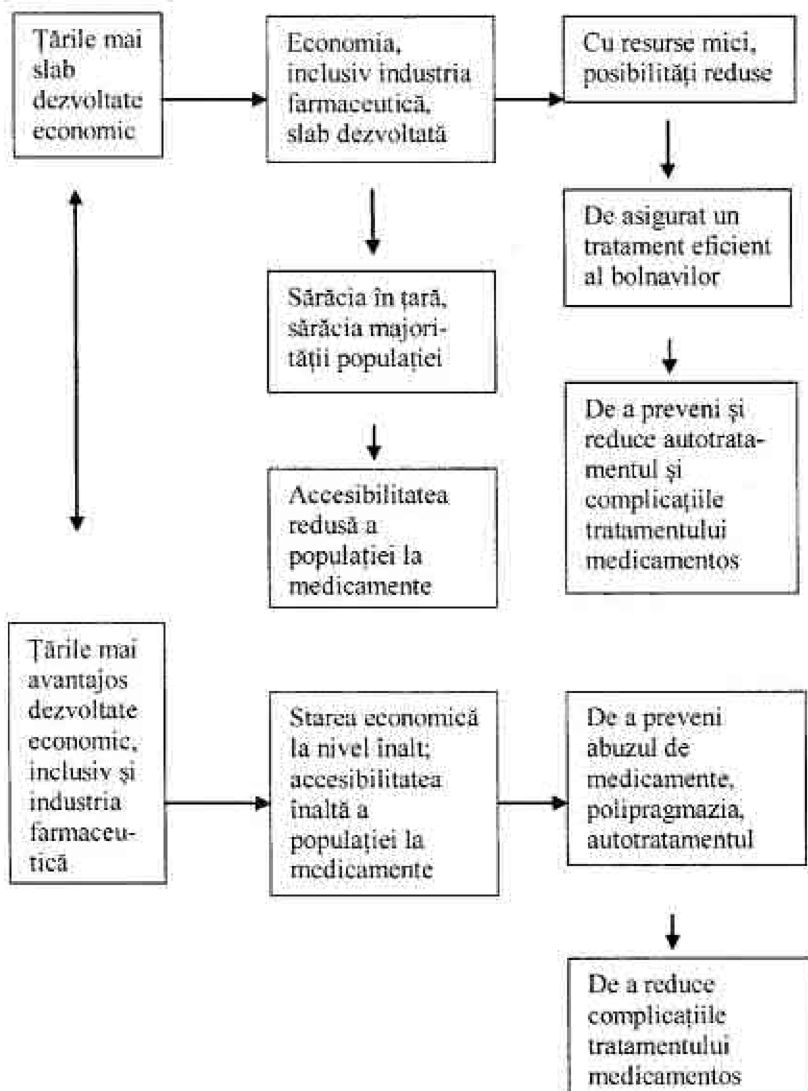
Multe programe de stat în diferite ţări limitează utilizarea medicamentelor costisitoare. Totodată frecvent se ia în considerare numai costul preparatelor, dar nu se apreciază beneficiul potenţial al tratamentului cu ele. Din poziţiile farmacoeconomiei, utilizarea preparatului mai scump, dar totodată şi mai efectiv şi inofensiv, poate în final contribui la un rezultat terapeutic mai bun, şi, prin urmare, la o micşorare a posibililor cheltuieli, o reducere a duratei tratamentului şi aflării în staţionar, a tratamentului complicaţiilor ş.a.

Astfel, problema utilizării raţionale a medicamentelor este destul de actuală, stringentă şi de un interes mondial (atât pentru ţările mai slab dezvoltate economic, cât şi pentru cele economic mai avansate).

În condiţiile resurselor limitate ale sistemului de sănătate din ţară, utilizarea raţională a medicamentelor este o problemă de importanţă statală. Pentru rezolvarea ei se elaborează şi implimentează **conceptul naţional de utilizare raţională a medicamentelor.**

Utilizare raţională – a asigura corect terapeutic şi efectiv economic folosirea medicamentelor de către lucrătorii medicali şi consumători.

Prin utilizarea raţională a medicamentelor în primul rând se subînţelege selectarea şi utilizarea corectă a medicamentelor, eficacitatea şi inofensivitatea clinică a cărora este bine argumentată.



Aprecierea economică a medicamentelor presupune analiza tuturor consecințelor clinice ale tratamentului cu preparatul respectiv și determinarea cantitativă a cheltuielilor directe și indirecte, legate de utilizarea acestui medicament.

Principiile de bază ale utilizării raționale ale medicamentelor și direcțiile generale de asigurare a farmacoterapiei raționale, de rând cu asigurarea financiară a instituțiilor curative, sunt:

1. Utilizarea rațională a medicamentelor de către lucrătorii medicali:

a) limitarea sectorului farmaceutic prin:

- elaborarea îndreptarelor (îndrumarelor) de standarde de tratament a celor mai răspândite boli și stări patologice la nivel de stat;
- elaborarea listelor medicamentelor de bază (vital-importante, esențiale etc.);
- crearea și asigurarea activității efective a comitetelor formularelor farmacoterapeutice și elaborarea formularelor;

b) utilizarea rațională a medicamentelor prin:

- prescrierea rețetelor și revizuirea listei medicamentelor, eliberate fără rețetă (OTC);
- excluderea autotratamentului (automedicației);
- reducerea polipragmaziei;
- selectarea rațională a medicamentelor în dependență de starea individuală a pacientului (medicamentele – P);
- crearea unui spațiu informațional pentru medici (îndreptare - formulare) în domeniul farmacoterapiei raționale;
- supravegherea (monitoringul) medicamentelor, (prezența lor, prețurile, comportamentul, reacțiile adverse);
- elaborarea programelor didactice și altor mecanisme efective de stimulare a utilizării raționale a medicamentelor de către lucrătorii medicali.

2. Utilizarea rațională a medicamentelor de către pacienți (consumatori):

- crearea sistemelor efective de prezentare maselor largi a informației independente și obiective despre medicamente;
- informarea populației despre utilizarea rațională a medicamentelor și antrenarea ei cu scop de ameliorare a utilizării medicamentelor.

Utilizarea rațională a medicamentelor este condiționată de capacitatea medicului de a:

- determina momentele-cheie în evoluția bolii la pacientul concret (individual);
- selecta corect medicamentul (medicamentul – P);

- determina doza şi regimul de administrare a medicamentului (tratamentul - P);
- prevedea posibilile fenomene adverse nefavorabile, inclusiv şi cele în urma interacţiunilor medicamentului cu altele, administrate concomitent (incompatibilitatea);
- preîntâmpina prescrierea şi dublarea neargumentată a medicamentelor (polipragmazia, politerapia).

Cu farmacomania şi polipragmazia trebuie de luptat, tratamentul nu trebuie să fie mai periculos, decât boala însăşi.

II. DENUMIRILE COMUNE INTERNAȚIONALE (DCI) NEPATENTATE ȘI COMERCIALE (SINONIME) ALE MEDICAMENTELOR

În literatura de specialitate se folosesc următoarele denumiri:

- denumirea chimică – cea mai corectă și reală, însă de obicei complicată pentru a fi folosită, decît numai în îndreptare și adnotări la medicamente (ex. sulfat de magneziu, hidroxid de aluminiu etc.);
- denumirea oficinală – prevăzută pentru medicament în farmacopeea în vigoare din țara în care acesta a fost elaborat;
- denumirea comercială (de firmă, patentată) – dată de firma farmaceutică și prezintă proprietate comercială a ei (marcă comercială), dată cu scopul de a desluși produsul final al firmei farmaceutice respective de produsele similare ale altor întreprinderi (ex. pentru verapamil – finoptin, izoptin ș. a.; pentru izosorbid dinitrat – izoket, izomak, izodinit ș. a.; pentru propranolol – obzidan, anaprilină, inderal etc.);
- denumirea comună internațională (DCI) – nepatentată, stabilită de OMS – unica denumire oficial acceptată în farmacopeea diferitor țări (ex.: propranolol, verapamil, diazepam etc.).

Denumirile nepatentate ale medicamentelor sunt întocmite în baza a trei principii:

– claritatea pronunțării și prescrierii;

– deosebire de alte denumiri de firmă sau nu de firmă deja existente;

– apartenența la preparatele, asemănătoare după structură sau mecanism de acțiune, adică aparținătoare la același grup de medicamente (vezi tabelul).

În aceste cazuri se folosește partea finală a denumirii, comună pentru toate medicamentele grupului respectiv: ex. „olol" – pentru β-adrenoblocante (propranolol, acebutolol, nadolol, atenolol etc.) sau „statin" – pentru medicamentele hipolipidemiante din grupa „statinelor" (lovastatin, pravastatin, simvastatin).

Baza	Grupa farmacologică	Exemple
1	2	3
- arol	anticoagulante	acenocumarol
- azepam	tranchilizante	diazepam, oxazepam
- cain	anestezice	lodocain, procain
- cef-	cefalosporine	cefalexin, cefazolin
- cilin	peniciline	amoxicilin, oxacilin
- ciclin	tetracicline	doxaciclin, metaciclin
- estr-	estrogeni	megestrol, gestrinon

1	2	3
-fibrat	hipolipidemice	ciprofibrat, fenofibrat
-formin	hipoglicemice guanidine	buformin, metformin
gli-	hipoglicemice sulfamide	gliclazid, glipizid
-nizadol	antiprotozoice	metronidazol, tinidazol
-olol	antiadrenergice	propranolol, acebutolol
-pramin	antidepresive	clomipramin, melipraminin
-prost	prostaglandine	dinoprost, alprostadil
-sulfa-	sulfamide	sulfadimizin, sulfalen
-terol	bronhodilatatoare	fenoterol, clenbuterol
-tiazid	diuretice tiazidice	ciclometiazid, hidroclortiazid
-verin	spasmolitice	drotaverin, papaverin

Tranziția economiei naționale către relațiile de piață, însoțite de procesele de privatizare a proprietății, liberalizarea prețurilor, precum și de integrarea activă e economiei mondiale, a contribuit la creșterea considerabilă a numărului subiecților pieței farmaceutice, în special a furnizorilor (numărul companiilor străine a crescut de la câteva unități la zeci și sute), iar numărul angrosiștilor intermediari de la 200 la 7000. Ca rezultat la toate acestea a fost majorarea considerabilă a numărului de preparate autorizate (înregistrate). Așa, în ultimii 5 ani în Moldova au fost autorizate mai mult de 5 mii de denumiri a medicamentelor (din acestea pe seama celor autohtone revin numai 5 – 6%).

Majorarera asortimentului de medicamente are loc în mare măsură datorită apariției pe piața farmaceutică a preparatelor analogice (similare) după componență, dozare, scheme de administrare și alți parametri și se deosebesc numai prin denumirile comerciale (de firmă) și preț. Așa, preparatul diclofenac este prezentat pe piața farmaceutică a țării sub 47 diverse denumiri comerciale, nifedipina – sub 29, paracetamolul – sub 28 etc. Bineînțeles, în aceste situații medicilor și farmaciștilor le este destul de dificil de a se orienta în selectarea preparatelor medicamentoase în acest haos terminologic al medicamentelor.

Rolul destinărilor unice, simple și informative pentru utilizarea socială revine denumirilor comune internaționale nepatentate (DCI).

Programa denumirilor comune internaționale nepatentate, ce cad sub mandatul constituțional al OMS, referitor la stabilirea normelor și standardelor pentru produsele farmaceutice, a fost elaborată în anul 1953. Necătînd că, specialiștilor sistemului de sănătate mai mult sunt cunoscute unele denumiri comerciale ale medicamentelor, cunoașterea și folosirea DCI permite de a lărgi selecția denumirii comerciale concrete, de a lua în considerație aspectele costului terapiei medicamentoase și de a asigura interacțiunea dintre țări prin intermediul folosirii

denumirilor unice internaționale. Pentru prima dată denumirile nepatentate internaționale au fost folosite ca bază la întocmirea listei medicamentelor vital-importante și necesare în anul 1995.

Însă practica de scurtă durată a folosirii DCI în Moldova a provocat mari greutăți specialiștilor în confruntarea denumirilor comerciale cu denumirile nepatentate internaționale.

La realizarea sondajului sociologic s-a constatat că numai 35% din medici și 50% din farmaciști au fost în stare să confrunte corect DCI cu cele comerciale. În legătură cu aceasta este necesar de a studia informație referitoare la selecția DCI. De obicei denumirile comune internaționale nepatentate sunt propuse de companiile – elaboratoare de medicamente originale și ulterior sunt aprobate de OMS.

Denumirile comerciale denotă produsul finit, atunci cînd DCI nepatentate sunt destinate substanțelor farmaceutice active. DCI nepatentate se recomandă de a fi indicate pe ambalajele tuturor preparatelor generice (reproduse după expirarea termenului patentului substanței medicamentoase originale).

În continuare prezentăm denumirile comune internaționale nepatentate și cele comerciale (sinonimele) corespunzătoare a celor mai cunoscute și utilizate medicamente în practica medicală:

Abacavir	Ziagen
Abciximab	Reopro
Acarboză	Acarboza, Glucobay
Acebutolol	Sectral
Aceclofenac	Aertal
Acenocumarol	Acenocumarol, Sincumar, Trombostop 2mg
Acetazolamidă	Acetasolamide, Diacarb
Acetilcisteină	Acetilcisteină, ACC-100, ACC-200, ACC-600, Asist, Tamuc-200, Mucobene, Mucomist, Exomuc, Tussicom, ACC-Long, Fluimucil
Aciclovir	Aciclovir, Acic, Aclocream 5%, Citivir, Euvirox, Helposol, Herpevir, Lovir, Medovir, Virolex, Vivorax, Zovirax, Xorovir, Cicloviral Sedico, Aciherpin, Herperax, Herpesin
Acid acetilsalicilic	Acid acetilsalicilic, Acetysal, Acid acetilslicilic și Acid ascorbic, Activ Tablets, Acylpyrin, Alka-Prim, Anopyrin, Aspecard, Aspenter, Aspirin, Aspirin Cardio, Fortalgin, New-Asper, Plidol 300, Therapin, Upsarin UPSA, Aspirin Protect, Asacyl-A, Cartia, Colforit, Europirin, Aspivatrin, Aspilait, Aspirin-Direct, Aspirin-Miltom, Aspitrin, Aspirin pH8, Bufferan, 75 Cardio-Aspirin, Trombo ACC, Aspinat, Aspirex

Acid aledronic	Lindron, Ostealen, Tevanat, Fosamax
Acid alginic	Alginatol, Algisorb, Natalcid
Acid aminobenzoic	Actipol, Acid P-aminobenzoic
Acid aminocapronic	Acid aminocapronic, Acid aminocaproic, Policapran
Acid aminolevulinic	Alasens
Acid aminometilbenzoic	Amben
Acid amiosalicilic	Monopas, Para-aminosalicilat de sodiu, Pazer, APAS, APAS-Acri, PAS-Fatol N
Acid Ascorbic	Acid ascorbic aromatizat, Acid ascorbic cu glucoză, Acid ascorbic cu zahăr, Ascorbic acid 500, Ascovit, Askorbo Rugsties, Asvitol, Celaskon, EFF-PHA Vitamin C, Moldovit C, Plivit C, Redoxon, Sicovit C 100 mg, Taxofit, Vitamin C, UPSAVIT Vitamin C 1000 mg, Vita C Glucosa, Cetebe, Vitrum Plus Vitamin C, Vitamin C-Injectopas, Cebion
Acid chenodezoxicolic	Chenofalc
Acid clodronic	Bonefos
Acid cromoglicic	Cromohexal, Cromosol, Cromo von CT, Cropoz, Hay-Crom Eye Drops, Intal, Lecrolyn, Bicromat, Vividrin, Ifiral, Cromo, Cromohexenal, Cromogen, Cromoglin, Cromolin, Cuzicrom, Lomusol, Nalcrom, Opticrom, Taleum, Alecrom, Fluvet, Frenal, Lomusol, Nasmil, Rynacrom, Vicrom, Vistacrom, Stadaglicin
Acid etacrinic	Uregyt
Acid folic	Folsav, Vitamin Bc, Cytofol, Folacid, Folamin, Folcidin, Foldine, Folic Acid, Folicil, Folsan, Folvit, Millafol, Piofolin, Acid folic
Acid fuzidinic	Fuzidin, Fuzidin sodic, Fucidin, Fucitalmic, Acid fuzidinic
Acid homopantotenic	Pantogam, Homopantotenat de Calciu
Acid Lipoic	Lipamid, Acid Lipoic
Acid micofenolic	Maifortic
Acid nalidixic	Nalidix, Navigramon, Negam, Nalidixic acid, Nelidix
Acid nicotinic	Enduracin, Acid nicotinic-Darnița, Acid nicotinic, Nikotino rugstie 1%
Acid nicotinoil gamaaminobutiric	Picamilon

Acid niflumic	Donalgin, Acid niflumic
Acid orotic	Caliu orotat, Orotat de potasiu
Acid oxolinic	Gramurin, Dioxacin
Acid pamidronic	Aredia
Acid pipemidic	Palin, Pimidel, Pipemidic acid, Urotractin, Pipegal, Pipem, Uropimid, Vero-Pipemidin
Acid tioctic	Berlition 300 oral, Acid lipoic, Tiogamma
Acid Ursodeoxicolic	Ursofalk, Ursosan, Urosan
Acid valproic	Convulsofin, Depakine, Dipromal, Orfiril, Acediprol, Convulex, Encorat, Apilepsin
Acid zoledronic	Zometa
Acrivastin	Ceprex
Actovegin	Actovegin
Ademetionină	S-Adenozilmetionină, Ademetionin, Heptor, Heptral, Sami
Adenozină	Adenocor, Adenosin-Ebewe
Adenozină fosfat	Fosfaden
Adipiodon	Adipiodon
Ajmalină	Ajmalină, Giluritmal, Promalin
Alclometasonă	Afloderm,
Aldesleukin	Proleukin
Alemtuzumab	Kampas
Alfacalcidol	Alfa-D3-Teva, Oxidevit, Etalfa
Alfuzosin	Dalfaz, Dalfaz-retard, Dalfaz SR
Algeldrat	Hidroxid de aluminiu
Algeldrat + Hidroxid de Magneziu	Almol, Maalox, Alocid, Gastracid, Anacid-forte, Alumag, Palmagel, Antacid, Almagel, Antigast-M, Gastrover, Antacidin, Malogel, Malucol, Malugel, Silmagel
Alilestrenol	Turinal
Allochol	Allochol
Allopurinol	Alopurinol, Alupol, Milurit, Purinol, Alopurinol-Egis
Almitrină	Armanor
Alprazolam	Alprazolam, Alprox, Xanax, Casadan, Frontin, Neurol, Helex, Azolam, Xanax-retard
Alprostadil	Prostin VR, Caverject, Alprostan, Prostavasin, Vazoprostan

Alteplază	Actilyse
Althaeae radices	Алтея корень, Алтея корни
Altretamină	Hexalen
Amantadină	Gludantan, Midantan, PK-Merţ
Ambazonă	Faringosept
Ambenonium clorură	Oxazil
Ambroxol	Ambrosan, Ambrover, Ambrobene, Ambrohexal, Anavix, Deflegmin, Lasolvan, Ambroxan, Fervex, Flavamed, Halixol, Brohovern, Ambroxol-retard, Medovent, Mucosolvan
Amfetamină	Fenamină
Amfotericină B	Amfotericină B, Fungilin, Fungison
Amifostină	Amfostină, Etiol
Amikacină	Amikacină, Amikacin-KMP, Amikacină sulfat, Amikin, Selelemicin, Chemacin, Amicozit
Amilnitrit	Amilnitrit
Aminofilină	Eufilin, Teofilină + Etilendiamină, Aminofilină, Aminofilină 2,4%, Eufilins, Euphyllin-200, Euphylong-375, Novphylin
Aminoglutetimidă	Mamomit
Amiodaron	Amiodaron, Cordarone, Opacorden, Sedacoron, Amiodaron-Hexal, Amiokordin, Cardiodaron, Mioritmin
Amisulpiridă	Solian
Amitriptilină	Amitriptilină, Amitryptilin, Amyzol, Amirol, Damilena maleinat, Elivel, Saroten, Apo-Amitriptilin, Saroten retard, Amiptilin, Vero-Amitriptilin, Amitriptilin-Nicomed, Amitriptilin-Slovacofarma, Amitriptilin Leciva
Amlodipină	Norvasc, Calcek, Vero-Amlodipină, Normodipină, Amlovas, Corvadil, Amlodipină becilat, Acridipină, Cardilopină, Amlaz-5, Amlaz-10
Amobarbital	Estimal
Amoxicilină	Amoxicilină, Amoxicilină-Ratiofarm, Amoxon, Upsamox, Hiconcil, Ranoxil, Ospamox, Amoxin, Flemaxin, Solutab, Moxilen, Ranoxil, Amoxycillin, Bactox, Bicomox, E-Mox, Ephamox, Gramox-D, Ibiamox
Amoxicilină+ Clavulanat de Potasiu	Augmentin, Amoxiclav, Curam, Amoclan Hexal, Ranclav, Medoclav, Clavocin, Klamox, Amoksiclav, Klavocin

Ampicilină	Ampicilină, Ampirex, Ampicilină sodică, Ampicilină trihidrat, Pentrexil, Upsampi, Standacilină, Ampicilină ACOK, Ampicilină-KMP, Zetcil, Ampicillin, Ampicillinum, Ephicillin, Allcillin, Epicocillin, Helm Ampicillin, Roxicillin
Ampicilină + Sulbactam	Sulacilin, Unasyn, Sultasin, Ampisid, Sultamicilină, Synerpen
Anastrozol	Arimidex
Angiotensinamidă	Angiotensinamidă
Apomorfină	Apomorfină
Aprotinină	Ingiprol, Iniprol, Contrycal, Gordox, Trasylol
Asparaginaza	Asparaginaza
Atapulgit	Neointestopan, Caopectate, Capecte, Attapulgite
Atenolol	Atenolol, Atenosan, Azectol, Betadure, Synarome, Tenormin, Unilok, Vascoten, Atenobene, Velorin, Ormidol, Prinorm, Tenolol, Betacard, Atenova, Atenolan, Apo-Atenolol, Catenol, Atcardil, Vero-Atenolol, Atenolol-Nicomed, Apo-Atenol, Atenolol-Acry, Atenol
Atenolol + clortalidon	Tenoretic, Tenoric
Atorvastatină	Liprimar, Atoris, Sortis
Atropină	Sulfat de Atropină
Auranofin	Auropan
Aurotioprol	Crizanol
Azametoniu bromură	Pentamină
Azapentacen	Quinax
Azatioprin	Azatioprin, Imuran
Azelastin	Alergodil
Azitromicină	Azitromicină, Azivok, Azitromicin-ACOS, Zimax, Sumamed, Sumazid, Azitromicină dihidrat, Azitromicină monohidrat, Sumamed-forte, Azitrox, Azitral-250, Azitrol, Hemomicină
Azlocilină	Azlocilină sodică, Securopen
Barbital	Barbital, Veronal
Beclometazonă	Becloforte, Aerobec, Beconase, Becotide, Clenil Spray, Clenil Forte, Rino Clenil, Nasobec, Becodisc, Beclason, Becloget, Aldecin, Cicloson, Ciclocaps

Befol	Befol
Benactyzină	Amizyl, Benactizin, Benactizyne, Actozine, Amitakon, Benactină, Cafron, Cevanol, Lucidil, Nervatil, Neurobenzile, Parasan, Phobex, Procalm, Suavitil, Tranquilline
Benazepril	Lotensin
Benciclan	Halidor
Benperidol	Benperidol
Benzatin benzilpenicilină	Benzatin benzilpenicilină, Bicillin-1, Retarpen, Benzicillin-1, Extencilline, Benzathine Penicilline
Benzatin benzilpenicilină + Benzilpenicilină procaină	Dicillin-5, Bicillin-5, Benzicillin-5
Benzatin benzilpenicilină + Benzilpenicilină procaină + Benzilpenicilină	Dicillin-3, Bicillin-3, Benzicillin-3
Benzilbenzoat	Benzilbenzoat
Benzilpenicilină	Benzilpenicilină, Benzilpenicilină Sodică, Penicilin G, Penicilină G Sodică, Benzilpenicilă Potasică, Procain-benzil-penicilină, Procain Penicilină G 3 Mega
Benzobarbital	Benzonal
Benzoclidină	Oxilidină
Betahistin	Betaserc
Betametasonă	Celeston, Flosteron, Betabel, Betasone, Celestoderm V, Helpoderm, Kuterid, Diprospan, Beladerm, Betacortal, Valoderm, Diprolen, Betam-Oftal, Acriderm, Batametasonă Valerat, Betametasonă dipropionat
Betaxolol	Betoptic, Lokren 20 mg, Betoptic C
Bevacizumab	Avastin
Bezafibrat	Cholestenorm, Regadrin, Verbital
Bicalutamidă	Casodex
Bifidobacterii bifidum	Bifidumbacterin
Bifonazol	Bifonazol, Bifunal, Mycospor, Bifosin

Bilă + pulbere din pancreas şi mucoasa intestinului subţire	Cholenzim
Bilă+Usturoi+ Frunze de Urzică+Cărbune Activat	Allochol
Bisacodil	Bisacodil, Bisacodyl, Bisakodils, Dulcolax, Laxatol, Wescolax, Laxacodil, Stadalax
Biscumacetat de etil	Neodicumarin
Bisoprolol	Bisogama, ConcorCor
Bleomicină	Blenamax
Bopindolol	Sandonorm
Bortezomib	Valkeid
Bretiliu tosilat	Ornid
Bromazepam	Lexotan, Calmepan, Lexotanil
Bromdihidroclor-fenilbenzodiazepină	Fenazepam, Elzepam
Bromhexină	Bisolvon, Bromheksins, BromhexinBronchohex, Bronchosan, Brotussol, Flegamina, Hidroclorură de Bromhexină, Solvin, Flecoxin, Paxirazol, Bronhotil, Bromhexin-Ratiofarm, Bromhexin-Acri, Vero-Bromhexin
Bromizoval	Bromizoval, Bromural
Bromocriptină	Bromergon, Bromcriptin Richter, Parlodel, Serocriptine, Serocriptyn, Abergin, Bromocriptin Poli
Budesonidă	Apulein, Budenofalk, Pulmocort, Benacort, Budesonid
Buformină	Adebit, Selubin retard, Glibutid
Buprenorfină	Bupranal, Transtec, Ednoc
Buserelină	Buserelin-depo
Buspironă	Anxiron, Spitomin, Tensispes
Busulfan	Mileran
Butilbromură de hioscină	Hioscin-N-butilbromură

Cabergolină	Dostinex
Calcitriol	Osteotriol, Rocaltrol
Calciu folinat	Dalizol, Calciumfolinate, Leucovorin
Calciu pangamat	Vitamin B15, Calgam, Calciu pangamat
Calciu pantothenat	D-pantotenat de Calciu, Calcipan, Calpanate, Cutivitol, Pancal, Pantoject, Pantholin, Pantotene, Pantothaxin, Pantotone, Pentavitol, Calciu pantotenat
Candesartan	Atacand
Capecitabin	Xeloda
Captopril	Captopril, Capocard, Capoten, Captopril-Ver, Europril, Farcopril, Hypotensor, Kapteks, Kaptopril, KMP-Captopril, Tensiomin, Topril-25, Apo-Capto, Catopil, Epistron, Rilcapton, Capto, Angiopril-25
Captopril + hidroclortiazidă	Capozid
Carbamazepină	Carbamazepin, Azepal, Epileptisin, Finlepsin, Finlepsin 200 Retard, Karbapin, Tover, Timonil 200, Timonil Retard, Zagretol, Tegretol, Zeptol, Carzepin, Carbamazepin AKRI, Apo-Carbamazepin, Karbamazepin Nycomed, Mazepin
Carbenicilină	Carbenicilină disodică, Carbenicilin
Carbonat de Calciu	Antacid, Antacid comprimate, Chewable Antacid Tablets, Vitacalcin, Additiva Calciu, Calprinum
Carbonat de Calciu+ Carbonat de Magneziu	Rennie, Tams
Carboplatin	Carboplatin, Paraplatin, Cicloplatin
Cărbune activat	Cărbune activat, Belosorb-P, Karbactin, Carbolong, Carbopect, Microsorb-P, Ultraadsorb, Enterosorbent carbonic
Carvedilol	Coryol, Dilatrend, Credex, Acridilol, Carvedilol
Cefaclor	Ceclodyne, Ceclor, Taracef, Vercef, Alfacet, Cefaclor Stada Internațional
Cefalexină	Cefaclen, Cefalexin monohidrat, Cephalin, Ibilex, Ospexin, Palitrex, Pyassan, Sporidex, Cefalexină sodică, Cefalexin-AKOS, Cefalexin-TEVA, Cefalexin
Cefazolină	Cefamezin, Cefazolin-KMP, Cefazolină sodică, Cefazolin-Biochemie, Kefzol, Lizolin, Nacef, Reflin, Totacef, Zolfin, Vulmizolin, Cefazolin Nycomed, Cefaprim, Orizolin, Cezolin, Ifizol, Intrazolin, Cefazolin

Cefepim	Maxipim
Cefixim	Cefspan, Suprax
Cefoperazon	Cefobid, Cefoperabol, Medocef, Dardum, Cefoperazon sodic, Cefoperazon dihidrat
Cefoperazon+ Sulbactan	Sulperazon
Cefotaxim	Cefabol, Cefatal, Cefotax, Cefotaxim sodic, Ceftim A, Claforan, Kefotex, Lyforan, Oritaxim, Spirosine, Talcef, Cefotex, Tarcefoxim, Cefosin, Cefotaxim-KMP, Cetax, Duatax, Cefantral, Intrataxim, Clafobrin, Tirotax, Ceftax, Cefotaxim
Ceftibuten	Cedex
Ceftriaxon	Alcizon, Cefatrin, Cefazon, Cefera, Ceftriabol, Ceftriaxon-KMP, Lendacin, Longaceph, Oframax, Rocephin, Tercef, Trikaxon, Ceftriaxon sodic, Forcef, Ificef, Cefaxon, Lifaxon, Ceftriaxon-ACOS, Troxon, Ronefin, Biotraxon, Megion, Stericef, Triaxon, Cefson, Ceftriaxon
Cefuroxim	Axetin, Cefex, Cefurabol, Cefuroxim sodium, Ketocef, Supero, Zinacef, Zinnat, Cefuxim
Celecoxib	Celebrex
Celiprolol	Celipres, Celiprol
Cetirizin	Cetirizin SL, Letizen, Parlazin, Zyrtec, Cetrin, Alertec
Chimotripsină	Chimotripsină
Chinapril	Acupro
Chinidină	Chinidină sulfat, Chinipec, Chinidin durules
Cianocobalamină	Vitamin B12, Cianocobalamin-Darnița, Cianocobalamin
Ciclofosfamidă	Ciclofosfan, Endoxan, Citoxan, Ciclofosfamid
Cicloserină	Coxerină, Cicloserină
Ciclosporină	Sandimmun, Sandimmun Neoral, Panimun Bioral, Consupren, R-Immun, Imusporin, Vero-Ciclosporin, Ciclosporin
Ciclovalon	Cicvalon
Cilazapril	Inhibace
Cimetidin	Cimedin, Histodil, Neutronorm, Primamet, Cimetidin Stada internațional, Cimetidin
Cinarizină	Cinna 75 von CT, Cinnarizin, Medozine, Stugeron, Cinarin, Vertizin, Vertizin Forte, Balcinarizin, Cinnarizin-Vramed, Cinnarizin-MIK, Cinnarizin-ACOS

Ciprofibrat	Lipanor
Ciprofloxacin	Afenoxin, Cebect, Cebran, Ceflox, Cifloxinal, Cifran, Ciprinol, Ciprobay, Ciprodac, Ciprol, Ciprolox, Cipromex, Ciprowin, Ciprox, Euciprin, Ificipro, Lyproquin, Microflox, Siprogut, Ultraflox, Quipro, Neofloxin, Ciprolet, Ciplox, Ciprocinal, Ciprosan, Ciflocin, Ciprovin, Procipro, Ciprodar, Quintor, Vero-Ciprofloxacin, Aquacipro, Recipro, Microflox, Citeral, Siflox, Ciprofloxacin
Ciproheptadină	Peritol, Ciproheptadină
Ciproteron	Androcur, Androcur depo, Ciproteron-TEVA
Cisplatin	Blastolem, Platidian, Platinol, Cisplatin
Citalopram	Cipramil
Citarabină	Cytarabine, Cytosar, Alexan, Citarabin LENS
Citocrom C + adenozină + nicotinamidă + natriu succinat + benzalconiu clorură	Oftan Catacrom
Citrat de sodiu	Citrat de sodiu
Claritromicină	Clabax, Claricide, Claricin, Clarithro-250, Clarithrocin, Fromilid, Klacid, Binoclar, Clerimed
Clemastin	Tavegil, Rivtagil, Clemastin
Clindamicină	Dalacin, Klimicin, Dalacin-C, Clindofer, Clindamicină fosfat, Clindamicină hidroclorură monohidrat, Clindacin, Dalacin-T, Dalacin-C Phosphate, Clindamicin
Clometiazol	Heminevrin, Chlomethiazole, Chlormethiazole, Distraneurin, Distrapax, Hemineurine, Somneurin, Somnevrin
Clomifen	Clostilbegyt, Pergotime, Clomifen citrat, Serofen, Clomid
Clomipramin	Klominal, Anafranil, Clofranil, Clomipramin, Clomipramin
Clonazepam	Antelepsin, Rivotril „Roche", Clonazepamum
Clonidină	Catapresan, Clofelin, Clofelin-Darnița, Hemiton, Clofelin M, Hidroclorură de Clonidină
Clopidogrel	Plavix
Cloralhidrat	Cloralhidrat
Clorambucil	Leukeran, Clorbutin

Cloramfenicol	Cloramfenicol hemisuccinat de sodiu, Levomicetinum-KMP, Levomicetin, Levomicetină succinat, Levomicetin-Darnița, Sintomicină, DL-Cloramfenicol, Levovinizol, Levomicetin-Rusfar, Cloramfenicol Levo, Chloramfenicol
Clordiazepoxid	Clozepid, Elenium, Benzodiapin, Decadil, Droxol, Librium, Lixin, Novosed, Radepur, Viansin
Clorhexidină	Clorhexidină bigluconat, Citeal
Clornitrobenzen	Niclorgin, Niclofen, Nitrofungin
Clorochină	Delagil, Hingamin
Cloropiramină	Suprastin
Clorpromazină	Aminazin, Largatil, Clorpromazină clorhidrat, Aminazin-NS
Clorpropamid	Clorpropamid
Clorprotixen	Clorprotixen, Truxal
Clortalidon	Oxodolin
Clorură de amoniu	Corură de amoniu
Clorură de calciu	Clorură de calciu, Clorură de calciu soluție pentru injecții 10 %
Clorură de carnitină	Aplegin, Dolotin, Novain, Biomux, Carnicor, Carnigot
Clotrimazol	Candid Cream, Candid V6 Vaginal Tablets, Canesten, Clomax, Clotrimazol-AKRI, Clotrimazol-NGF, Clotrimazol von CT, Imidil, Canizon, Funginal, Funginal B, Candibene Ienamazol-100, Antifungal, Menstan, Clomazol, Factodin, Clotrimazol, Clotrimazolum
Clozapin	Alemoxan, Leponex, Azaleptin
Cobamamid	Cobamamid
Cocarboxilază	Hidroclorură de Cocarboxilază, Cocarboxilaza
Codeină	Codalin, Codeină fosfat, Codeină fosforică
Codeină + naproxen + metamizol sodic + cofeina + fenobarbital	Pentalgin
Cofeină	Cofeină benzoat de sodiu, Cofeină benzoat de sodiu-Darnița, Cofein
Colecalciferol	Aquadetrim
Condroitin sulfat	Structum, Condroitin, Condroxid

Cortison	Cortison, Cortison acetat, Adreson, Cortadren, Cortisate, Cortisab, Cortisal, Cortagen, Cortone, Incorten, Rincorten
Dacarbazină	Dacarbazină
Dapson	Diafenilsulfon
Daunorubicină	Daunorobicin, Rubomicină hidroclorură
Deanol aceglumat	Demanol, Clirigil, Dardanin, Otrun, Risatarim, Nooglerim
Deferoxamin	Desferal
Desmopresină	Minirin
Dexametason	Demson, Dexa-Alvoran, Dexafar, Dexametason, Dexametazon, Dexamethason, Dexamethasone, Dexason, Dexaven, Maxidex, Prednisolon F, Dexacort, Dexon, Dexapos, Dexamed, Dexamethasone sodium phosphate Ampoules
Dextrometorfan	Akindex, Tussin, Tussin Forte, EFIDEX-D, Acodin
Dezloratadină	Erius
Diazepam	Diazepam, Diazepamum, Apaurin, Calmpose, Diazepeks, Kratium, Relanium, Seduxen, Sibazon, Diapam, Fanstan
Dicarbin	Carbidin
Diclofenac	Diclofenac, Allvoran, Allvoran-Ratard, Almiral, Clofen-50, Declophen, Denac-75, Diclac-25, Dicloberl, Diclobru, Diclofen gel, Diclogen, Diclonat, Dicloran, Diclotal, Diclotard, Diclovit, Diclo von CT, Diklofenac Forte, Epifenac, Feloran, Flogofenac, Inflased, Maxi-50, Maxi-75, Naklofen, Ortofen, Ortophenum, Rapten Rapid 50 mg, Rewodina 25, Rhemmafen SR, Rhemmarene, Rheumavek Veral Vurdon, Naclof, Neodol, Olfen, Sanfinac, Flameril, Umeran
Didanozină	Videx
Didrogesteron	Duphaston
Difenhidramină	Dimedrol, Alergin, Difenhidramină
Digoxină	Digoxin, Lanicor, Digoxin Nycomed, Digoxin-Teva, Dilanacin, Digoxin
Dihidroergotamină	DH-Ergotamin, Ditamin
Diltiazem	Altiazem, Asdilt, Cardil, Corzem, Delay-Tiazem 120 SR Retard, Delay-Tiazem 90 SR Retard, Diacordin 60, Diacordin 90 Retard, Diltisan, Bocalcin 60, Diltiazem
Dimentinden	Fenistil, Fenistil 24

Dimercaptopropansulfonat sodic	Dimaval, Unitiol
Diosmină	Flebodia 600
Diosmină + hesperidină	Detralex
Dipiridamol	Curantyl, Persantin, Apo-Dipiridamol, Dipiridamol
Disopiramid	Palpittin, Ritmilen, Ritmodan, Corapace, Dicorantil, Rythmodul, Dimodan, Dicorynan
Disulfiram	Antalcol, Esperal, Disulfiram, Radoter, Teturam (Antabus)
Dobutamină	Dobutrex, Dobutamină Hiulini, Dobutamin Nicomed, Dobutamin Hexal
Docusat de sodiu	Norgalax
Domperidon	Motilium, Domperidon
Donepezil	Arisept
Dopamină	Dopamin-Darnița, Dopmin, Hidroclorură de Dopamină, Dopamin AVD, Dofamin
Dornază alfa	Pulmozin
Doxazosin	Cardura, Cardura-XL, Tonocardin, Camiren, Doxazosin
Doxiciclină	Doxiciclină, Doxiciclină clorhidrat, Doxycyclin, Flemoxin Solutab, LAA Capsules, Medomycin, Tetradox, Unidox Solutab, Vibramycin, Wesco-Doxy
Doxilamină	Donormyl, Unisom
Doxorubicină	Adriablastina RD, Adriablastina PFS, Doxolem, Doxorubicin, Rastocin, Doxorubicin-Ebewe, Doxorubicinum-KMP, Doxorubicin hydrochloride
Droperidol	Droperidols, Droperidol
Drostanolon	Medrotestosteron propionat, Metildihidrotestosteron
Drotaverină	Drotaverin clorhidrat, Drotaverin-KMP, No-Spa, Nos-Bra, No-Spa Forte, Ple-Spa, Droverin, Spasmol, Spacovin, Bespa, Drotaverin-MIK, Drotaverin-AKOS
Ebastin	Kestin
Efedrină	Efedrină clorhidrat
Enalapril	Berlipril, E-Cor, Ednyt, Enap, Enam, Enalapril maleat, Enpril, Enril, Ephicord, Invoril, Kalpiren, Minipril, Myopril, Renipril, Renitec, Vasopren, Virfen, Corandil, Enarenal, Enalapril Hexal, Envas, Enalacor, Vero-Enalapril, Lerin, Normapres, Enalapril
Enalapril + hidroclortiazid	Enafril, Enap-H, Renipril

Enfluran	Etran
Enoxaparină sodică	Clexane
Epinefrină	Hidrotartrat de Adrenalină, Adrenalin, Adrenalină clorhidrat, Epinefrină bitartrat
Epirubicină	Epirubicină, Formorubicină, Epilem
Epoetină beta	Recornom
Eprosartan	Teveten 600
Eprosartan + hidroclortiazidă	Teveten plus
Eptacog alfa	NovoSeven
Eptifibatid	Integrilin
Ergocalciferol	Vitamin D_2, Vitamin D_3-solution, Ergocalciferol
Eritromicină	Althrocin S, Erito-200, Eritromicină lactobionat, ERY 500, Eryc, Eritran, Eritromicină stearat, Eritromicină fosfat, Ermiced, Erifluid, Eomicin, Sinerit, Eritromicin
Esbiol + piperonil butoxid	Spregal
Escitalopram	Cipralex
Esmolol	Brevibloc
Estazolam	Estazolam
Estradiol	Climara, Climara Forte, Dermestril, Estrimax, Estrofem, Vagifem, Divigel, Estradiol dipropionat, Proginova, Octodiol, Estrogel
Estriol	Ovestin, Orto-ginest, Estriol
Estrogeni conjugați	Estrofeminal, К.Э.С., Premarin
Etacizină	Etacizină
Etafedrin	Fetanol
Etambutol	Bruambutol, Apbutol, EMB-Fatol 400, Li-Butol, Micobutol, Etambutol clorhidrat, Etambusin, Etambutol-AKRI, Ecox, Etambutol
Etamsilat	Dicynone, Etamsilat
Etilmetilhidroxi-piridină succinat	Mexidol
Etilmorfină	Etilmorfină clorhidrat
Etinilestradiol	Microfollin Forte, Microfolin, Etinilestradiol
Etinilestradiol+ Dezogestrel	Marvelon, Mersilon, Regulon, Novinet, Tri-Merci

Etinilestradiol+ Gestoden	Logest, Femoden, Ginelea
Etinilestradiol+ Levonorgestrel	Anteovin, Tri-Regol, Tricvilar, Microginon, Ovidon, Miniziston, Triziston, Rigevidon
Etinilestradiol+ Norgestimat	Silest
Etionamidă	Miobid-250, Etid, Reginicid, Etomid, Etionamid
Etopozid	Vipezid, Etopozid, Etopuzid, Etopos
Etosuximid	Suxilep
Exemestan	Aromazin
Extract de beladonă + cofeină + paracetamol + teofilină + fenobarbital + efedrină	Teofedrină-H
Ezomeprazol	Exium
Factor de coagulare VIII	Crioprecipitat, Imunat, Octanat, Coat-DVI, Hemofil M, Monarc-M, Emoclot DI
Factor de coagulare IX	Agemfil B, Octanain, Imunin, Aimafix DI
Famciclovir	Famvir
Famotidină	Antodine, Famosan, Famotak, Famotin, Famotidin, Gastrogen, Quamatel, Ulceran, Ulfamid, Blocacid, Gastracidin, Lecedil, Famonit, Apo-Famotidin, Famotidină, Famotidina
Felodipină	Plendil, Felodip, Auronal
Fenazepam	Fenazepam
Fenilbutazonă	Butadion, Reumazon
Fenilefrină	Nazol Baby, Mezaton
Feniloxopirolidinacetamidă	Fenotropil
Fenindionă	Fenilin
Fenipentol	Febihol
Fenitoină	Difenin, Phenhydan, Phenytoinum
Fenobarbital	Sevenal, Sevenaletta, Luminal, Fenobarbital, Phenobarbital

Fenofibrat	Nofibal, Lipantil 200 M
Fenoterol	Berotec, Partusisten, Berotec H, Fenoterol
Fenoterol+acid cromoglicic	Ditec
Fenoximetilpenicilină	Ospen, Penicilină V, Penicilină V potasică, V-penicilin, Fenoximetilpenicilin, Penicilin Fau, Fenoximetilpenicilină benzatin Vathem
Fentanil	Fentanyl, Durogesic, Fentanil
Fentolamină	Fentolamină clorhidrat
Feprosidnină	Sidnofen
Fexofenadină	Telfast
Fibrinolisin	Pelicole oftalmice cu Fibrinolisină, Fibrinolisin
Filgrastim	Neupogen
Finasterid	Proscar, Finast
Fitomenadionă	Fitomenadion (Vitamin K_1)
Fluacizin	Ftoracizin
Fluconazol	Alfucoz-150, Diflazon, Diflucan, Difluzol-KMP, Flucoral 150 mg, Fluzac, Fluzon 150, Fungolon, Medoflucon, Mycosyst, Flusenil, Flucoric, Vero-Fluconazol, Flucozan, Flucostat, Micomax, Flumicon, Forcan, Ciscan, Fluconazol
Fludarabină	Fludara
Fludrocortison	Cortineff
Flufenazină	Moditen depo
Flunitrazepam	Rohypnol
Fluocinolon acetonid	Flucinar, Sinaflan, Sinoderm, Sinalar, Fluoson, Fluocinolon acetonid
Fluoruracil	5-Fluoruracil
Fluoxetină	Deprenon, Derexin, Floxet, Framex, Prozac, Fluoxetin, Fluxonil, Fluoxetin-Nycomed, Fluoxetin-AKRI, Fluval, Apo-Fluoxetin, Deprex, Floxet, Flunat, Prodep, Bioxetin, Profluzac, Fluoxetină clorhidrat
Flupentixol	Fluanxol
Flurbiprofen	Strepfen
Flutamid	Prostica, Niftolid, Frugil, Flutamid-Nycomed, Flutaplex, Flucinon, Flutamid
Fluticason	Cutivate, Flixotide, Flixonase

Fluvastatin	Lescol, Lescol EL
Fluvoxamină	Fevarin
Formoterol	Foradil, Oxis Turbuhaler
Formoterol + budesonid	Simbicort Turbuhaler
Fosfat de Aluminiu	Alfogel, Fosfalugel, Gefal
Fosfat de Calciu	Fosfat de calciu
Fosfazid	Nicavir
Fosfestrol	Honvan, Fosfestrol
Fosfocretină	Neoton
Fosfogliv	Fosfogliv
Fosfolipide	Esliver forte
Fosfomicină	Monural
Fosinopril	Monopril, Fosinopril sodic
Ftalilsulfatiazol	Ftalazol, Ftalazol-Darnița, Ftalazol-KMP
Fumarat de fier	Heferol
Furazidină	Furagin
Furazolidon	Furazolidon
Furosemid	Brusemid, Frusemide, Furesis, Furo 40 von CT, Lasix, Apo-Furosemid, Furon, Furosemid Ratiofarm, Furosemid-Nycomed, Furosemid-NS, Furosemid
Galantamină	Reminil
Ganciclovir	Cymevene
Gemcitabin	Gemzar
Gemfibrozil	Innogem, Regulip, Ipolipid
Gentamicină	Diakarmon, Epigent, Garamycin, Gentagut, Gentamicin, Gentamicină sulfat, Megental, Gentacicol, Gentamicină K
Gestonoron	Depostat
Gestrinon	Nemestran
Glatiramer acetat	Copaxon Teva
Glaucină	Hidroclorură de Glaucină, Glauvent, Glaucin
Glibenclamid	Daonil, Euglucon, Gilemal, Gliben, Glibenclamid, Glidenclamide, Maninil, Antibet, Glitizol, Glucobene, Gliboral, Apo-Gliburid, Gilemal, Glibex, Betanase, Glibamid, Glimidstada, Maniglid

Gliclazid	Diaprel, Diabest, Glizid, Diabeton, Diabeton MV, Gliclazid Diatica, Reclid, Glidiab, Diabrezid, Vero-Gliclazid, Diabinax, Gliclazid AKOS, Gliclazidă
Glimepiridă	Amaril
Glipizidă	Antidiab, Glucotrol XL, Minidiab, Glinez, Glibenez-Retard
Gliquidon	Glurenorm
Glucagon	GlucaGen 1 mg Hipo Kit
Gluconat de fier	Feronal, Feronal 35
Gonadotropină corionică	Pregnil
Goserelină	Zoladex
Gramicidină C	Gramidin
Granisetron	Kytril
Griseofulvină	Griseofulvin, Griseo 125 von CT, Griseo 500 von CT
Guanetidină	Octadină
Guanfacin	Estulik
Haloperidol	Haloperidol, Haloper, Haloperidol-Akri, Haloperidol decanoat, Haloperidol forte, Halopril, Senorm
Halotan	Narcotan, Ftorotan
Heparină sodică	Heparin, Heparin „Biochemie", Lioton, Heparină sodică, Heparin-Natrium-Braun, Heparin Richter, Heparinum Natrium
Hexametoniu benzosulfonat	Benzohexoniu
Hexoprenalină	Genipral
Hidrazină sulfat	Segidrin
Hidroclortiazid + triamteren	Vero-Triamtezid, Triamtel, Triamteren
Hidroclortiazidă	Hypothiazid, Nefrox, Diclotiazid, Hidroclortiazid
Hidrocortison	Acetat de Hidrocortizon, Hidrokortison, Hydrocortison, Hydrocortison-POS N, Hydrocortison-Richter, Hydrocortisone Sodium Succinate, Hydrocortisonum, Hidrokortizon Hydrocort von CT, Solu-Cortef, Hidrocortison hemisuccinat, Laticort, Sopolcort N, Cortef, Locoid, Hidrocortison AKCOS
Hidrotalcit	Rutacid, Talcid, Tisacid

Hidroxiclorochină	Plaquenil
Hidroxid de fier (III) poliizomaltozat	Ferrum LEK
Hidroximetilni-cotinamidă	Nicodin
Hidroxizină	Hidroxizină, Atarax
Hifenadină	Fencarol
Himecromon	Odeston
Hiosciamin	Hiosciamină camforat, Hiosciamină sulfat
Ibuprofen	Ibuprofen, Bonifen, Brufen, Burana, Dalgit Creme, Ibuprof 400 von CT, Ibuprof 400 Retard von CT, Ibuprofen Nycomed, Ipren, Nurofen, Paduden 200 mg, Profinal Paed, Suspension, Solpaflex, Advil, Motrin pentru copii, Ibutop gel, Perofen 200, MIG 200, Ibufen Bolinet Lingual, Bolinet
Ifosfamidă	Ifosfamidă
Imatinib	Glivec
Imiglucerază	Cerezim
Imipenem+ Cilastatină	Tienam
Imipramină	Melipramin, Imisin
Imunoglobulină umană normală (IgG+IgA+IgM)	Pentaglobin, Imunoglobulină, IgM uman îmbogățit pentru utilizare per orală uscat.
Inda pamid	Arifon, Indap, Indapamid, Pamid, Vero-Indopamid, Frantel, Tertensif
Indinavir	Crixivan
Indometacină	Indobru, Indocid, Indocid Retard, Indometacin, Indomethacin, Indometacin-AKRI, Indo 100 von CT, Indomethol, Metindol, Metindol Retard, Apo-Indometacin, Vero-Indometacin, Indobene, Indometacin Vramed, Indovis ES, Indometacin Sofarma, Indometacin Ratiofarm, Indotard
Inosină	Ribiksius, Riboxină, Riboxin, Riboxină –Ver, Riboxin-Darnița, Riboxin-PNITIA, Riboxin-UVI, Riboksins, Inosin
Insulină aspart	Novo Rapid Penfill

Insulină bifazică (umană genoinginerică)	Misetard 10 HM Penfill, Misetard 20 HM Penfill, Misetard 30 HM Penfill, Misetard 40 HM Penfill, Misetard 50 HM Penfill, Insuman Comb 50 GT, Insuman Comb 25 GT, Insuman Comb 15 GT
Insulină bifazică (umană semisintetică)	Biogulin 30/70 U-100, Insuman Comb 15/85, Insuman Comb 25/75, Insuman Comb 25/75 for Optipen, Insuman Comb 50/50, Humulin M3, Humodar K25
Insulină glargin	Lantus
Insulină lispro	Humalog
Insulină lispro bifazică	Humalog Mix 25
Insulină solubilă (de porcină monocomponent)	Insulin MC de porcină, Insulină de porcină înalt purificată MK, Monosuinsulinum MP, Actrapid MC, Insulin Monoxirapid BO-C, Pensulin SR 100 UI/ml, Brinsulrapi MK 40 UI/ml, Monolin R, Levulin R, Monolin Regular U-40, Monodar
Insulină solubilă (umană genoinginerică)	Actrapid HM, Actrapid HM Penfill, Insuman Rapid GT, Insulină umană, Humulin Regular, Insulin H Bio R, Biosulin R, Insulină umană genoinginerică
Insulină solubilă (umană semisintetică)	Biogulin Regular U-100, Biosulin Regular U-40, Insuman Rapid, Insuman Rapid for Optiten, Pensulin HM 100 UI/ml, Brinsulrapi HM 40 UI/ml, Insulid R, Insulină umană semisintetică (obținută din insulină porcină înalt purificată MK), Humodar R, Diarapid HM, Insulină umană
Insulină-aminochinurid (de porcină monocomponent)	B-insulin SC B-C
Insulină-Zinc (de porcină monocomponentă) combinată suspensie	Monotard MC, Insulin Betasint Lente U-40
Interferon alfa-2a	Interferon alfa-2 uman recombinat, Interferon uman recombinat pentru injecții uscat (Recolin), Interferon alfa-2 recombinat unguent pe bază de hidrogel, Reaferon, Roferon, Interal, Infagel
Interferon alfa-2b	Intron A, Viferon (Interferon uman recombinat), Eberon alfa R, Viferon unguent, Realdiron, Gripferon, Interferon uman recombinat alfa 2

Interferon beta-1a	Avonex, Rebif
Interferon beta-1b	Betaferon
Interferon-alfa	Alfaferone, Interferon leucocitar uman leofilizat, Interferon recombinat uman alfa-2, Locferon, Interloc
Iodură de metociniu	Metacină
Iodură de potasiu	Iodură 100, Iodură 200, Iodomarin, Iodură de potasiu, Microiodid
Iodură de sodiu	Iodură de sodiu
Ipidacrină	Neuromidin
Ipratropiu bromură	Atrovent, Itrop
Ipratropiu bromură+Fenoterol	Berodual, Berodual N
Irbesartan	Aprovel
Irinotecan	Iriten, Campto, Camptotecan
Isoniazidă	Isozid 200, Tubazid, Isoniazid-Darnița, Isoniazid-NS, Isoniazid-AKOS, Isoniazid
Isoprenalină	Isadrin, Isoproterenol, Novodrin, Iludrin, Alendrin, Euspiran, Isodrenal, Isonorin, Isopropylarterenol, Isorenin, Isuprel, Neodrenal, Neoepinephrine, Norisodrin, Novodrin, Isoprenalin, Aludrin
Isosorbit mononitrat	Isosorbit mononitrat, Cardisorb, Monosan, Plodin, Monizol, Monolong, Isolong, Olicard 40 Retard, Efox, Efox Long, Monocinque, Mononitrat Retard, Pectrol, Monozid, Mono MAK, Mono MAK Depo
Isradipină	Lomir, Lomir Retard
Itraconazol	Itracin, Itranol, Orungal, Canazol, Intraconazole
Izosorbit dinitrat	Izosorbit dinitrat, Cardonit Retard, Isodinit, Isodinit Retard, Isoket, Iso Mack Retard, Kardiket retard, Nitrosorbid, Romisodin, Dinitrosorbilong, Isolong, Nisopercuten, Isosorb Retard, Iso Mack Spray
Josamicin	Wilprafen
Kaliu și magneziu asparaginat	Aspangin, Asparcam, Panangim
Kanamicină	Kanabru, Kanamicin-KMP, Sulfat de Kanamicină, Umekan 1000, Kanamicină, Kanamycin
Ketamină	Calypsol, Ketalar, Ketamin
Ketoconazol	Anitazol, Aquarius, Ketoconazol, Ketozol, Kezol-200, Nizoral, Oronazol, Perkhotal Shampoo, Micozoral

Ketoprofen	Fastum Gel, Flexen, Ketonal, Ketonal Forte, Ketonal Retard, Ketoprofen von CT, Unifast Gel, Oruvel, Profenid, Artrozilen, OKI, Ketoprofen
Ketorolac	Ketorolac, Ketanov, Togesic-10, Togesic-30, Ketorolac trometamin, Ketorol, Toradol, Ketalgin, Dolac
Ketosteril	Ketosteril
Ketotifen	Ketotifen, Eucycline, Frenasma, Ketarfen, Zaditen, Ketof, Stafen, Denerel, Astafen, Zetifen, Airifen, Ketotifen fumarat
Lacidipin	Lacidipin
Lactobacterii acidofile	Acilact, Lactobacterin, Biobacton
Lactuloză	Duphalac, Portalak, Lizalak, Normaze
Lamivudin	Epivir, Zeffix, TriTiCi
Lamivudină + zidovudină	Combivir
Lamotrigină	Lamotrigină, Lamictal
Lanatozid C	Celanid-KMP
Lanreotid	Somatulin
Lansoprazol	Lansap, Lansoptol, Lansofed, Lansoprazol
Latanoprost	Xalatan
Lenograstim	Granocid
Letrozol	Femara
Levamizol	Decaris, Hidroclorură de Levamizol
Levocetirizină	Xizal
Levodopa + benserazid	Madopar
Levodopa + carbidopa	Duelin, Tremonorm
Levofloxacină	Tavanic
Levomepromazină	Tisercin
Levonorgestrel	Postinor, Mirena, Norplant, Microlut
Levorină	Levorindon, Levorină sodică 4 mg (200000 UI), Levorin
Levosimedan	Simdax
Levotiroxină sodică	L-Tiroxin, L-Tiroxin-Farmak, L-Tiroc, Eutirox 100, Levotiroxină sodică, L-Thyroxin

Levotiroxină sodică+Iodură de Potasiu	Iodtirox
Levotiroxină sodică+Liotironină	Tireotom, Novotiral
Lidocaină	Clorhidrat de Lidocain, Lidokaina Hidrohloridis, Xilină, Luan, Lidocain, Lidocaină Clorhidrat, Lidokaino Hidrochlorido
Lincomicină	Lincomicină, Clorhidrat de Lincomicină, KMP Lincomicin, Neloren, Clorhidrat de Lincomicină monohidrat, Lincocin, Medoglicin, Lincomicină Clorhidrat, Lincomicin KMP
Linesolid	Zivox
Linestrenol	Exluton, Linestrenol 5mg, Orgametril
Liotironină	Triiodtironin 50-Berlin Chemie
Lisinopril	Diroton, Perenal, Privinil, Lisoril, Dapril, Listril, Sinopril
Litiu carbonic	Contemnol, Carbonat de litiu, Micalit, Sedalit
Litiu nicotinat	Litonit
Litiu oxibat	Litiu oxibutirat
Lomefloxacin	Mexaquin, Xenaquin, Lomeflox, Lomflox, Oxacin, Lomefloxacină clorhidrat
Lomustin	SiiNU
Loperamid	Loperamid, Imodium, Lopedium, Loperamide hydrocloride, Loperamid-KMP, Loptil, Neo-Enteroseptol, Diarol, Loperacap, Superilop
Lopinavir + ritonavir	Caletra
Loratadină	Agistam, Clarisens, Claritin, Erolin Flonidan, Klarifer, Lomilan, Lora-10, Loraderm-KMP, Lorano, Loratadin-KMP, Loratadin-10 SL, Clarotadin, Vero-Loratadin, Loratin, Loridin
Lorazepam	Merlit, Lorafen, Apo-Lorazepam
Lornoxicam	Xerofacam
Losartan	Cozaar, Vero-Losartan, Brozaar, Lasartan potasic
Lovastatin	Holestar, Lovastatin-KMP, Medostatin, Mevacor, Lovacor, Rovacor, Apecstatin, Lovasterol
Macrogol	Fortrans, Forlax
Magneziu carbonic	Additiva magneziu, Carbonat de Magneziu Bazic

Manitol	Mannit, Manitol
Maprotilină	Ladisan, Maprolu, Ludiomil
Mebendazol	Vermox
Mebeverin	Duspatalin
Mebhidrolină	Diazolin, Dialin, Naftalin-1,5-disulfonat de Mebhidrolină
Meclofenoxat	Acefen, Meclofenoxat
Meclozină	Emetostop, Bonin
Medazepam	Eurozepam, Medazepam AWD, Rudotel, Mezapam
Medroxiprogesteron	Ciclotal, Depo-Provera, Megestron, Provera, Medroxiprogesteron acetat, Veraplex
Megestrol	Megace, Megaplex, Megestrol acetat
Melfalan	Alkeran
Meloxicam	Movalis, Melox, Meloxicam
Menandionă sodiu bisulfit	Vicasol, Vicasol-Darniţa, Vikasol
Mepacrin	Acrihin
Meprobamat	Meprotan, Meprobamat
Mercaptopurină	Puri-Nethol Tablets 50 mg, Mercaptopurină
Meropenem	Meronem
Mesalazină	Salofalk, Salozinal, Salazopiridazină, Pentasa, Mesacol
Mesterolon	Proviron-25
Metamizol sodic	Algocalmin, Analgin-Darniţa, Analgină, Brunalgin, Analgin B-C, Analgin AKOS, Analgin NS, Baralgin M, Spazdolzin, Metamizol sodic, Analgin
Metamizol sodic + drotaverină	Spalgin forte
Metamizol sodic + pitofenon + fenpiveriniu bromură	Baralgin, Revalgin, Renalgan, Spasgan, Spasmogard
Metandienonă	Metandrostenolon, Naposim, Metandienon
Metandriol	Metilandrostendiol
Metformin	Glucophage, Siofor, Glicon, Gliformin, Metfogama, Glicomet, Formin Pliva
Metildigoxină	Medilazid
Metildopa	Dopegyt

Metiletilpiridinol hidroclorură	Emoxipin
Metilprednisolon	Depo-Medrol, Medrol, Methylprednisolon Solubole, Metypred, Solu-Medrol
Metiltestosteron	Metiltestosteron
Metiluracil	Methyluracilum-KMP, Metarucol, 6-metiluracil, Metiluracil
Metionină	L-metionin, Metionin
Metoclopramid	Metamol, Perinorm, Clometol, Apo-Metoclop, Metoclopramid-AKRI, Reglan, Cerucal
Metoprolol	Metoprolol, Betaloc, Corvitol, Egiloc, Metoprolol-AKRI, Metoprolol-KMP, Metoprolol tartrate, Vasocardin, Metolol, Metocard Retard, Emzoc
Metotrexat	Methotrexate-EBEWE, Metotrexat sodic, Zecast, Traxilem, Metotrexat
Metralindol	Iucazan
Metronidazol	Metronidazol, Emigil, Flagyl, Klion, Metris, Metrogyl, Metronidazol Nycomed, Metrozol, Suplin, Trichazol Infusion, Trihobrol, Trichopol, Medazol, Metronidazol hemisuccinat, Rozamet, Apo-Metronidazol, Aquametro, Rozex, Efloran
Mexiletină	Katen 100 mg, Katen Retard 400 mg, Ritmalex
Mezocarb	Sidnocarb, Mezocarb
Mianserină	Lerivon, Mianserin
Micofenolat mofetil	Selsept
Miconazol	Fungibel, Gynezol-7, Gynozol, Micogelum-KMP, Micotop Gel, Miconazol, Mizol, Dactanol, Gino-Dactarin, Dactarin, Gino-Micozal, Miconazole
Midazolam	Dormicum, Flused
Midecamicină	Macropen
Midodrin	Gutron
Minoxidil	Alopexi, Loniten, Lonolax, Lonoten, Prexidil, Regaine
Mirtazapin	Remeron
Mitomicină	Mitomicină, Mutamicină
Mitoxantron	Mitoxantron
Mizoprostol	Cytotec
Moexipril	Moex

Molgramostimă	Leucomax
Molsidomin	Corvamin, Sidnofarm, Corvaton, Dilasidom
Montelucast	Singular
Moracizină	Etmozină
Morfină	Clorhidrat de Morfină, MST Continus, Slovalgin Retard, Morfilong, Morfină sulfat, M-Eslon, Skenan
Moxifloxacină	Avelox
Moxonidin	Fiziotens, Cint
Mupirocin	Bactroban Cream, Bactrobam Ointment
Nabumeton	Relifex, Rodanol S
Nadolol	Corgard, Corgard 80
Nafazolină	Nafazolin, Naftizin, Sanorin
Naftifin	Exoderil
Naloxon	Naloxon-M, Narcan
Naltrexon	Revia, Antaxon, Naltrexonă clorhidrat, Naltrexon FV
Nandrolon	Nerobolil, Retabolil, Fenobolin
Naproxen	Naproxen, Daprox Entero, Aliv, Nalgezin, Naprosin, Apo-Naproxen, Naproxen ICN, Naproxen AKRI
Natamicină	Pimafungin
Nateglinidă	Starlix
Nebivolol	Nebilet
Nedocromil	Tilade Mint, Tilavist, Tilarin
Nelfinavir	Virasept
Neomicină	Neomicină sulfat (Micerin), Neomicină sulfat, Unguent cu neomicină
Neostigmină metilsulfat	Proserină, Prozerină, Prozerin-Darnița
Netilmicină	Netromycin
Nevirapin	Viramun
Nialamid	Nialamid
Nicergolină	Eloxatin
Nicotinamidă	Nicotinamid NS, Nicotinamid
Nifedipină	Adalat, Adalat Long, Adalat SL, Cordafen, Cordaflex, Cordipin, Cordipin Retard, Cordipin XL, Corinfar, Epilat Retard, Fenigidin, Nfed-10, Nidipin 10 mg SR, Nifecard, Osmo-Adalat, Sponif-10, Depin-E, Zenusin, Nifedicap, Nifhexenal, Fenamon

Nifuroxazid	Antinal, Enterofuryl, Diastat, Ersefuril, Nifuroxazid
Niketamidă	Cordiamin
Nilutamid	Anandron
Nimesulid	Mesulid, Nilide, Nimegesic, Nimesil, Nimez-100, Nimosol-100, Oestolide, Nemulid, Nimica, Prolid, Auronim, Flolid, Nimesulid
Nimodipină	Dilceren, Nemotan, Nimotop, Breinal
Nistatină	Nystatin, Stamicin, Nistatin
Nitrazepam	Nitrazepam, Eunoctin, Radedorm 5, Nitrasan, Nitrazadon, Nitram, Berlidorm, Eunoctin
Nitrendipidină	Unipres, Octidipin, Nitrendipidin
Nitrofural	Furacilin, Lifuzol, Furacilin AKOS, Furacilinum
Nitrofurantoină	Furadonin, Furadoninum, Nitrofurantoin
Nitroglicerină	Minitran, Nitro, Nitrocor, Nitroglicerin-MD, Nitrogranulong, Nitro Mack Retard, Nitromint, Nitrong, Nysconitrine, Sustac Mite, Sustac Forte, Sustonit, Nitroject, Trinitrolong, Nitropercuten TTS, Perlinganit, Deponit, Minitran, Nitrocardin, Nitro-Time, Nitro-Spray ICN, Nirmin, Nitrolingual aerosol
Nitroprusiat de sodiu	Naniprus, Nitroprusiat de sodiu
Nitroxolină	5-Nitrox, Nitroxolin, 5-Noc, Nitroxolin AKOS
Nizatidină	Axid, Nizotin
Norepinefrină	Noradrenalină hidrotartrat
Noretisteron	Norcolut, Primolut-Nor
Norfloxacin	Floxin-400, Neflox, Nolicin, Norbactin, Norfloxacină-Ver, Nortab Tablets, Urisold, Urobacid, Urospes-N, Normax, Norilet, Negaflox, Girabloc, Anquin, Utibib, Renor, Loxon-400, Norfloxacin
Octreotid	Sandostatin, Octreotid
Ofloxacină	Floxwin-200, Glaufos, Ofcin-200, Ofloxacin, Ofloxacin-ICN, Ofloxin-200, Tarivid, Zanocin, Kirol, Floxal, Oflo, Taricin, Tariferid, Oflomac
Olazapin	Ziprexa
Oleandomicină	Oleandomicină fosfat
Omega-3-trigliceride	Omacor

Omeprazol	Omeprazol, Bioprazol, Glaveral, Moprazol, Olit-20, Omax-20, Omefez, Omep, Omeprazol-KMP, Omepren 20, Omes-20, Omezol-20, Omerak, Omeran, Pleom-20, Risek 20, Rucid, Ultop, Demeprazol, Pepticum, Sopral, Ocid, Omeprus, Omegast, Zerocid, Promez, Omizac, Zolser, Omepar, Ulzol, Romesec
Ondansetron	Emetron, Latran, Zofran, Ondazan, Ondansetron clorhidrat dihidrat, Vero-Ondansetron, Emeset
Orciprenalină	Astmopent
Ornidazol	Tiberal
Orotat de potasiu	Kaaliumorotaat, Orotat de potasiu
Osalamidă	Oxafenamid
Oxacilină	Oxacilină sodică, Oxacilină monohidrat, Oxacilină-KMP, Oxalin, Oxacilin-AKOS, Oxacilină
Oxazepam	Nozepams, Oxazepam-Armedica, Tazepam, Apo-Oxazepam, Oxazepam
Oxibat de sodiu	Oxibutirat de sodiu
Oxibutinin	Driptan
Oxiconazol	Myfungar
Oxid de magneziu	Oxid de magneziu
Oxitocină	Oxitocină
Oxodihidroacridinilacetat de sodiu	Neovir
Paclitaxel	Paclitaxel-Ebewe, Taxol, Platixel, Abitaxel, Paxen, Mitotax, Intaxel, Paclitax
Pancreatină	Digestin, Kreon 10000, Kreon 25000, Mezym-Forte 3500, Mezym-Forte 10000, Mezym-Forte 20000, Pancreasim, Try Enzimes, Vestal, Pancitrat, Pancrenorm, Pancreal Kirşner, Pangrol 10000, Pancreatin ICN, Digestal, Ferestal, Pankreatin
Pancreatină+ Componentele bilei+ Celuloză	Digestal, Digestal Forte, Festal, Forte Enzyme, Enzistal, Ipental, Ferestal
Pantoprazol	Kontrolok 40 mg
Papaverină	Clorhidrat de papaverină, Papaverin AKOS, Papaverin, Papaverină clorhidrat

Paracetamol	Adol Syrup, Adol, Apanol, Cefecon D, Cetal Syrup, Children's Tylenol, Codipar, Daleron, Efferalgan, Febricet, Lekadol, Medipyrin, Panadol, Paracet, Pharmadol, Prohodol, Pyremol, Tylenol, Piranol, Sanidol, Calpol, Dolomol, Paracetamol
Paroxetină	Paxil, Rexetină, Seroxat
Pefloxacină	Pefloxacin, Abaktal, Peflacine, Unikpef, Pelox-400, Perti
Peginterferon alfa-2a	Pegasis
Peginterferon alfa-2b	Peg-Intron
Penciclovir	Vectavir
Penicilamină	Artamin, Cuprenil, Penicilamină
Pentaeritril tetranitrat	Erinit
Pentoxifilină	Agapurin, Dartelin, Pentamon, Pentilin, Pentoxifilin, Plental, Radomin, Trental, Vasonit, Trenpental, Melinorm, Hinotal, Arbiflex, Pentomer, Flexital
Perfenazină	Etaperazină, Etaperazină TAT
Periciazin	Neuleptil
Perindopril	Coverex, Prestarium
Perindopril + indapamidă	Noliprel
Picosulfat de sodiu	Guttalax, Laxygal, Slabilen, Regulax Picosulfat picături
Pilocarpină	Clorhidrat de Pilocarpină, Isopto Carpine, Pilosed, Oftan Pilocarpin, Salajen, Pilocarpin Optifilm, Pilocarpin-Long
Pinaveriu Bromură	Dicel
Pindolol	Visken
Pioglitazon	Actos
Piperacilină	Pipracil, Picilin, Piperacilină sodică, Piperacilin
Piperacilină+ Tazobactam	Tazocin
Pipofezină	Azofen
Pipotiazină	Piportil
Piracetam	Lucetam, Memotal, Neurostim 400 mg, Nootobril, Nootropil, Oikamid, Piracetams, Pyramem, Piracetam-Darnița, Piracetam-NS, Cerebril, Piracetam-Ratiofarm, Noocetam, Piracetam-Armedica

Pirantel	Pirantel, Nemocid
Pirazinamidă	Pirazinamidă, Protionamidă
Pirenzepin	Gastrozem, Gastrozepin, Gastril, Gastropin
Piribedil	Pronoran
Piridostigmină bromură	Calmin
Piridoxină	Piridoxină, Clorhidrat de Piridoxină, Vitamină B6, Piridoxin-NS, Clorhidrat de Piridoxină-Darnița, Pyridoxini hydrochloridum
Pirimetamină	Tindurin, Cloridin
Piritinol	Enerbol, Piriditol, Encefabol
Pirition zinc	Skin-cap
Pirlindol	Pirazidol, Pirlindol clorhidrat
Piroxicam	Piroxicam, Brexin, Erazon, Feldene, Feldoral, Finalgel, Hotemin, Pirox 10 von CT, Proponol, Reumador Gel, Piroxifer, Pirocam, Roxicam, Vero-Piroxicam, Piroxicam Ratiofarm, Piroxicam-Leciva
Platifilină	Hidrotartrat de platifilină, Hidrotartrat de platifilină-Darnița
Poliestradiol fosfat	Estradurin
Polimixină B	Polimixină B Sulfat
Polimixină M	Polimixină M sulfat, Unguent polimixinic
Pramipexol	Mirapex
Pravastatină	Lipostat, Pravastatină sodică
Prazosin	Prazosin, Adversuten 1, Minipress, Adversuten 5, Polpresin
Prednisolon	Prednisolon, Norsol Forte, Prednisolon-Darnița, Prednisolone Sodium Phosphate, Prednisolon Nycomed, Prednisolon hemisuccinat, Prednisolone
Prednison	Prednisoni acetas, Apo-Prednison, Prednison 5 mg
Prenoxdiazină	Libexin
Primidon	Sertan, Hexamidin
Procaină	Novocain, Novocainum, Procaini Hydrochloridum, Novocaino, Novokin, Procain
Procainamidă	Procainamidă
Proclorperazină	Meterazin

Progesteron	Progesteron Soluție uleioasă, Utrogestan, Progestogel 1%, Progesteron
Promazină	Propazin
Prometazină	Pipolphen, Diprazin
Propafenonă	Rytmonorm, Propastad, Propanorm
Propiltiouracil	Propicil
Propranolol	Anaprilin, Propranolol ICN, Propranolol Nycomed, Propranolol clorhidrat, Obzidan, Inderal, Propranolol Retard, Vero-Anaprilin, Anaprilins
Protamină	Protamină sulfat
Proxodolol	Proxodolol
Quetiapin	Seroquel
Quifenadin	Fencarol
Rabeprazol	Pariet
Raltitrexid	Tomudex
Ramipril	Corpril, Tritace
Ranitidină	Aciloc 150, Aciran 150, Epadoren, Gertocalm, Histac, Ranisan, Ranitak, Ranital, Rantac, Rantin, Rutac, Specinor, Ulcerex, Ulcoran, Ulran, Zantac, Raniberl, Iazitin, Ranitidin-Ratiofarm, Ranitidin-Sedico, Ranigast, Ranitidină Clorhidrat, Ranitidin Vramed, Acidex, Renx, Zoran, Vero-Ranitidin
Repaglinidă	Novonorm
Retinol	Acetat de Retinol, Retinol, Palmitat de Retinol, Vitamina A, Vitamin A-acetat 500, Vitamin A-palmitat 500, Vitamin A-propionat, Retinol soluție uleioasă, Videstim, Retinol-acetat Rusfar
Retinol + alfa tocoferol + menadion + betacaroten	-Alcol
Rezerpină	Rezerpină
Rezerpină+ Dihidralazină+ Hidroclortiazid	Tensidrex-H, Relsidrex-H, Adelfan-Ezidrex, Barofan Zidrex

Rezerpină+ Dihidralazină+ Hidroclortiazid+ Clorură de Potasiu	Trizepid K
Rezerpină+ Dihidroergocristină +Clopamidă	Cristepin, Normatens, Brinerdin
Ribavirină	Copegus, Virazol, Ribamidil, Rebetol, Ribavirin Meduna, Vero-Ribavirin, Ribavirin-Bio
Riboflavină	Fosfat Sodic de Riboflavină, Riboflavină, Vitamina B2, Riboflavin-mononucleotid
Ribonuclează	Ribonuclează
Rifabutină	Micobutin, Rifabutin
Rifampicină	Benemycin, Rifalin, Riftan, Sinerdol, Tubocin, Rifamor, Eremfat 600, Rifacin, R-cin, Macox, Rimpin, Rifampicin BP, Rifampicin Ferein, Rifampicină, Rifampicin
Rilmenidină	Tenaxum, Albarel
Rimantadină	Polirem, Algirem, Rimantadin-NS, Rimantadină clorhidrat, Remantadin
Risperidon	Rispolept
Ritonavir	Norvir
Rituximab	Mabtera
Rofecoxib	Viox
Rosiglitazon	Avandia
Roxitromicină	Roxid, Roxitromycin LEK, ROXL-150, Rulid, BD-Rox, Rulicin, Vero-Roxitromicin, Brilid, Elrox, Roxitromicin
Rozuvastatină	Crestor
Salbutamol	Airomir, Brutamol, Butovent, Salbupart, Ventolin CFC Free, Ventolin, Astalin, Salbutamol hemisuccinat, Salgim, Salben, Saltos, Sterineb, Salamol
Salicilamidă	Salicilamidă
Salmeterol	Servent
Salmeterol + fluticazonă	Seretid, Seretid Multidisc
Saquinavir	Fortovaza
Scopolamină	Scopolamină bromhidrat, Scopolamină camforat
Selegilină	Cognitiv, Jumex, Niar, Sepatrem, Segan, Selegos

Senozidele A şi B	Glaxena, Senadexin
Sertalină	Asentra, Zoloft, Serlift
Sildenafil	Cupid-50, Erectyl, Vega 50 mg, Viagra
Silibinină	Silimarină, Carsil, Heparsil, Silegon 70 mg, Silibor, Leprotec, Legalon 70, Legalon 140, Silibin, Naturcarsevt
Simaldrat	Gelusil, Gelusil-Lac, Almasilat, Megalac
Simvastatin	Mivastin, Vasilip, Zocor, Simvor, Simlo, Vero-Simvastatin, Simgal, Simvacard
Sirop de măceş + acid ascorbic	Sirop de măceş + acid ascorbic
Sizomicină	Sizomicină sulfat
Somatropin	Genatropin, Norditropin
Sorbitol	D-sorbit, Sorbita, D-sorbitol „Nicken"
Sotalol	Sotalol 80-SL, Loritmic 160, Loritmic 80, Tahitalol 160, Tahitalol 80, Tahitalol 160-SL, Gilucor, Sotahexal
Sparfloxacină	Kenspar, Sparflo, Respara
Spironolactonă	Aldactone, Spironolacton, Verospiron, Vero-Spironolacton
Stavudină	Zerit
Streptokinază	Kabikinase, Ciliaza, Streptaza, Streptokinază
Streptomicină	Streptomicină, Streptomicină sulfat, Streptomicin-KMP, Streptomicină complex clorocalcic
Strofantină K	Strofantidină acetat, Strofantin K
Sucralfat	Alusulin, Venter, Alsucral, Ulgastran
Sulfacarbamidă	Urosulfan
Sulfacetamidă	Sulfacil natriu
Sulfadiazin	Sulfazin
Sulfadiazină argentică	Dermazin, Sulfazină argentică, Sulfargin, Silvederm
Sulfadimetoxină	Sulfadimetoxin-Darniţa, Sulfadimetoxin-TAT, Sulfadimetoxin
Sulfadimidină	Sulfadimezină
Sulfadoxină+ Pirimetamină	Fansidar
Sulfaguanidină	Sulgin, Sulfaguanidin
Sulfalen	Sulfalen NS, Sulfalen

Sulfametoxazol și Trimetoprim	Bactrim, Berlocid, Biseptin, Bi-Septin, Biseptol, Biseptrim, Blexon, Cotrim-Diolan, Co-Trimoxazol, Co-Trimoxazol-ICN, Duo-Septol, Epitrim, Kapect Compound Suspension, Lidaprim, Lidaprim Forte, Paediatric Cotrimoxazole, Primotren, Rancotrim, Septrim, Sinersul, Soptrim, Sumetrolim, Trimezol, Trimosul, Cotrimol, Cotrimoxazol
Sulfameto-xipiridazină	Sulfapiridazin, Sulfapiridazin sodic, Pelicole oftalmice cu sulfapiridazină sodică
Sulfamono-metoxină	Sulfamonometoxină
Sulfanilamidă	Streptocid, Streptocid-Darnița
Sulfasalazină	Sulfasalazin EN, S:A:S:, Enteric 500, S:A:S: 500
Sulfat de fier	Ferro-Gradumet, Hemfer prolongatum, Sulfat fieros
Sulfat de fier + acid ascorbic	Sorbifer durules
Sulfat de magneziu	Cordiamina, Cormagneziu, Sulfat de Magneziu-Darnița, Sulfat de Magneziu
Sulfat de zinc	Zincteral
Sulpirid	Depral, Eglonyl, Prosulpin, Sulpiren, Betamax, Vero-Sulpirid
Sultoprid	Barnetil, Topral
Talinolol	Cordanum 50
Tamoxifen	Bilem, Tamoxifen-Ebewe, Zitazonium, Tamoxifen citrat, Tamifen, Vero-Tamoxifen, Tamofen, Tamoxifen-LENS, Tamoxifen Ratiofarm, Nolvadex, Tamoxifen
Tamsulosină	Omnic
Taurină	Taufon, Taurin
Tegaserod	Zelmac
Teicoplanină	Targocid
Telmisartan	Praitor, Micardis
Temazepam	Signopam
Temozolomid	Temodal
Teofilină	Egiphyllin, Spophyllin Retard, Teopens, Theo 100 SR, Unilair, Neoteopec A, Teobilong, Teotard, Teostat, Durofilin, Eufilong, Teofilin
Terazosin	Cornam, Setegis, Hitrin

Terbinafin	Lamisil, Terbisil, Binafin, Exifin, Lamisil Dermagel, Onihon, Terbinafină clorhidrat, Terbinox, Terbifin, Termicon, Fungoterbin
Terbutalină	Aironyl, Bricanyl, Aironil Sedico
Testosteron	Andriol, Omnadren 250, Sustanon 250, Testosteron izocapronat, Testosteron caprinat, Testosteron propionat, Testosteron fenilpropionat, Testosteron Enantat
Tetraciclină	Clorhidrat de Tetraciclină, Tetracyclin 250 mg
Tiamazol	Mercazolil, Metizol, Tirozol 5
Tiamină	B1-vitamin, Clorhidrat de Tiamină, Clorură de Tiamină, Bromură de Tiamină, Vitamin B1, Clorură de Tiamină-Darnița, Clorură de Tiamină-UVI
Tianeptină	Coaxil
Tiaprid	Tiaprid
Ticarcilină+ Acid clavulanic	Timentin
Tietilperazină	Torecan
Tiloron	Amixin, Tiloron
Timolol	Timolol, Arutimol, Cusimolol, Iotim, Noval, Oftan Timolol, Timohexal, Timosol, Timoptic, Glaumol, Optimol, Oftensin, Ocupres-E, Niolol, Ocutim, Glimol, Timolol maleat, Ocumed, Timolol-DIA, Timolol LENS, Timololpos, Ocumol, Ocuril
Tinidazol	Tinidazol, Fasigyn, Tina-500, Tinizol 500 mg, Tiniba, Vero-Tinidazol, Tinidazol-AKRI, Fazigin
Tioproperazină	Majeptil
Tioridazină	Sonapax, Tioril-100, Tioril-25, Meleril, Apo-Tioridazină, Tioridazină, Thioridazine
Tiotropiu bromură	Spiriva
Tireoidin	Tireoidin
Tirilazad	Fridox
Tirofiban	Agrastat
Tizanidină	Sirdalud
Tluoxicam	Artrocam, Tilcotil
Tobramicină	Brulamycin, Nebcin, Tobrased, Tobrex, Tobramicin
Tofizopam	Grandaxin
Tolbutamidă	Butamid

Tolperison	Mydocalm, Tolperizon clorhidrat
Tolterodin	Detruzitol
Topiramat	Topamax
Topotecan	Gicamtin
Toxină botulinică	Botox, Disport
Tramadol	Tramadol, Tradol, Tramal, Tramolin
Trastuzumab	Herceptină
Tretinoină	Vesanoid
Triamcinolon	Berlicort, Ftorocort, Kenalog, Obarcort, Polcortolone, Triacort, Triamcinolonă acetonid, Cinacort, Nozacort, Triamcinolon
Triamteren	Triamteren
Triazolam	Halcion
Tricaliu Dicitrat de Bismut	De-Nol, Plenol, Ventrisol, Subcitrat de Bismut, Pilocid, Tribimol
Trifluoperazină	Triftazin, Triftazin-Darnița, Apo-Trifluoperazin, Escazin, Trifluoperazină clorhidrat, Trifluoperazin, Triftazin
Trifosadenină	Adenozină fosfat, Acid Adenozintrifosforic, Adenozintrifosfat de Sosiu, Fosfobion, Adenocor, Adenosin-Ebewe
Trihexifenidil	Ciclodol
Trimebutină	Trimebutine, Debridat
Trimecain	Trimecain
Trimetazidină	Preductal, Vero-Trimetazidin, Trimetazidină clorhidrat, Preductal MV
Trimetilhidrazină propionat	Mildronat
Triperiu iodură	Higroniu
Tripsină	Dalcex-tripsină, Pax-tripsină
Triptorelină	Decapeptil, Diferelină
Tropisetron	Novoban, Tropindol clorhidrat, Tropindol
Ulei de măceș	Ulei de măceș
Ulei de Ricin	Ulei de Ricin
Ulei din semințe de bostan	Tîcveol
Uree	Uree pentru injecții
Valciclovir	Valtrex

Valganciclovir	Valcit
Vancomicină	Edicin, Vancoled, Vancomicin, Vanmixan
Venlafaxină	Efectin, Efectin Depo
Verapamil	Verapamil, Finoptin, Isoptin, Lekoptin, Ranil, Flamon, Verohalid
Vincristină	Vincristină
Vinorelbin	Vincarelbin, Maverex
Vinpocetină	Bravinton, Vinpocetină, Cavinton, Telectol
Vitamina E	Vitamina E, Acetat de Alfa-Tocoferol, Capivit E 100, Evitol, Vitrum Vitamin E, Biovital Vitamin E, Tocoferol acetat, Tocofer-400, D1-alfa-tocoferol acetat, Vitamin E acetat, Alfa-tocoferol acetat soluție uleioasă
Valsartan	Diovan
Warfarină	Warfarin
Xantinol nicotinat	Complamin, Ksantinola Nikotinats, Teonicol, Nicotinat de Xantinol, Xantinol nicotinat
Zafirlucast	Alcolat
Zidovudină	Azidotimidin, Zidovudină, Retovir, Timazid
Ziprasidon	Zeldox
Zolpidem	Ivadal, Sanval, Hipnogen, Tartrat de zolpidem, Nitrest
Zopiclon	Imovane, Somnol, Sonnat-KMP, Piclodorm, Zopiclon 75-SL, Zolinox, Relaxon, Zopiclon
Zuclopentixol	Clopixol, Clopixol-acufaz, Clopixol Depo

III. MODALITATEA ADMINISTRĂRII MEDICAMENTELOR ÎN AFECȚIUNILE FICATULUI

Ficatul este principalul organ în care se realizează metabolismul medicamentelor, deaceea pacienților cu diverse maladii, însoțite cu modificări ale funcției ficatului, tratamentul medicamentos necesită a fi prescris cu o mare precauție. Reacțiile organismului la remediile medicamentoase în maladiile ficatului se pot modifica esențial. Din aceste considerente în leziunile grave hepatice se tinde la administrarea unui număr cât mai redus de medicamente. Întrucât funcția hepatociților și circulația sangvină hepatică în diferită măsură se deregleazǎ în foarte multe afecțiuni (inclusiv și a celor de origine nehepatică), mai întâi de toate e necesar de a stabili exact caracterul și gradul dereglărilor hepatice.

Metabolizarea în ficat este calea principală de eliminare a majorității preparatelor medicamentoase. Deasemenea este determinat, că modificările esențiale ale metabolismului medicamentelor au loc doar în afecțiunile grave. Testele funcționale hepatice de obicei sunt insuficiente pentru determinarea capacității ficatului de a metaboliza medicamentele, de aceea nivelul dereglărilor metabolismului unui anumit preparat la bolnavul concret, de obicei, e imposibil de pronosticat.

Dereglările funcției ficatului în mod deosebit influențează clearanceul substanțelor medicamentoase. Așa, în cirozele hepatice în fond se micșorează clearanceul hepatic al remediilor medicamentoase, iar în hepatita activă sunt posibile schimbări contrare a clearanceului remediilor medicamentoase din grupa medicamentelor cu clearanceul hepatic mare (flow-limited) și mic (capacity-limited), legate de dereglările vitezei circulației sanguine hepatice.

Pentru medicamentele cu clearanceul hepatic mare (flow-limited) sunt importante modificările vitezei circulației sangvine hepatice, legate de tulburările circulației sistemice. De exemplu, hipoxia și scăderea activității enzimelor hepatice metabolizante, apărute ca rezultat al micșorării debitului cardiac și vitezei circulației sangvine hepatice, duc la reducerea clearanceului remediilor medicamentoase cu clearanceul hepatic mic (capacity-limited), așa ca diazepam și teofilina. Pentru preparatele cu excreția biliară, poate avea importanță obstrucția căilor biliare.

Dereglările funcției ficatului contribuie la modificarea biodisponibilității substanțelor medicamentoase cu clearanceul hepatic mare la etapa de absorbție a lor. Așa, mărirea biodisponibilității la administrarea perorală, poate apărea la bolnavii cu ciroză hepatică, datorită micșorării metabolismului presistemic la pasajul primar al preparatului prin ficat din motivul insuficienței hepatice-celulare și prezenței circulației sanvuine șuntate și anastomozelor portocavale prin care preparatul pătrunde în circulația sangvină sistemică, evitând ficatul. Aceste șunte portocavale pot majora esențial biodisponibilitatea formelor perorale a

preparatelor cu metabolismul presistemic înalt (mai mult de 200%). Clearanceul preparatelor din grupa flow-limited deasemenea este redus la pacienții cu ciroză hepatică, însă gradul acestor reduceri este diferit. Variațiile acestui parametru se determină, probabil, de capacitatea hepatocitelor de a metaboliza substanțele medicamentoase în dependență de caracterul circulație sangvine hepatice.

Într-o măsură mai mare în dereglarea capacității metabolizante în maladiile ficatului se consideră oxidarea, mai mică – reacțiile de conjugare. Așa, la bolnavii cu ciroză hepatică activitatea glucuroniltransferazei nu se modifică. De aceea, nu este necesară corectarea dozelor acelor preparate, care trec prin această cale de biotransformare, așa ca benzodiazepina, oxazepam. Activitatea altor enzime, care iau parte la reacțiile de conjugare (sulfotransferazele, acetiltransferazele, glutationtransferazele), variază foarte mult și la o parte de bolnavi cu ciroze hepatice poate să se micșoreze.

Maladiile ficatului pot fi motivele dereglărilor volumului de distribuție. Așa, este posibilă majorarea volumului de distribuție a remediilor medicamentoase pentru care e caracteristic nivelul înalt de legare cu albuminele plasmei sangvine. În ciroze hepatice nivelul albuminelor în sânge se micșorează datorită reducerii funcției de sinteză a proteinelor.

În hipoproteinemia, prezentă în leziunile hepatice, se micșorează fracția substanței cuplate cu proteinele plasmatice sangvine și, respectiv, se mărește toxicitatea preparatelor, care, de obicei, se leagă într-o măsură considerabilă cu proteinele (fenitoina, prednisolon). Aceasta contribuie la micșorarea fixării remediilor medicamentoase cu albuminele și la majorarea concentrației fracției libere a substanței medicamentoase, în rezultatul căreea se majorează volumul de distribuție și crește clearanceul. Totodată, la micșorarea capacității de metabolizare a ficatului, apărute în ciroze, se reduce clearanceul hepatic al preparatului nefixat cu proteinele. În rezultat, de rând cu majorarea perioadei de înjumătățire, crește concentrația preparatului și apar, din această cauză, efecte farmacodinamice.

Teoretic există corelații dintre gradul disfuncției ficatului și modificările parametrilor farmacocinetici a medicamentelor. Însă de a descrie cantitativ această legătură nu este posibil din următoarele motive:

- în procesul metabolismului hepatic a substanțelor medicamentoase se desfășoară diverse reacții și transformări, care necesită participarea diferitor enzime și cofactori, gradul de dereglare a acțiunilor cărora în maladiile ficatului pot fi diferite;
- rolul fiecărei metode de biotransformare a substanțelor medicamentoase poate să varieze semnificativ.

Micșorarea sintezei în ficat a factorilor coagulării sângelui mărește sensibilitatea organismului la anticoagulantele indirecte (de exemplu, warfarina și fenindiona).

Administrarea remediilor sedative, analgezicelor opioide, diureticelor, ce produc hipokaliemie, şi preparatelor ce micşorează funcţia motorie a intestinului, în maladiile hepatice grave poate provoca apariţia şi agravarea encefalopatiei hepatice.

Edemul şi ascita în bolile hepatice cronice pot fi intensificate de preparatele care provoacă reţinerea lichidului (remediile antiinflamatoare nesteroidiene, glucocorticoizii, carbenoxolona).

Hepatotoxicitatea medicamentelor poate fi doză – dependentă sau neprevăzută. În afecţiunile hepatice preparatele medicamentoase pot produce acţiune hepatotoxică doză – dependentă în cantităţi mai mici, decât în cazul când funcţia hepatică nu este dereglată. Reacţiile idiosincrazice mai des apar la pacienţii cu afecţiuni ale ficatului. În maladiile hepatice nu se recomandă de a administra preparate ce exercită acţiune hepatotoxică.

Aşa dar, la bolnavii cu maladii a ficatului se micşorează clearanceul hepatic şi se măreşte biodisponibilitatea medicamentelor, de aceea la aceşti pacienţi e nevoie de a reduce doza preparatelor. Trebuie de memorizat, că în leziunile ficatului se intensifică acţiunea toxică a multor substanţe medicamentoase asupra SNC şi brusc se măreşte frecvenţa encefalopatiilor. În afecţiunile ficatului (după gravitatea lor) unele remedii medicamentoase (barbiturice, analgezice opioide, inhibitorii monoaminoxidazei, fenotiazinele, steroizii androgeni) sunt contraindicate, sau acestea necesită a fi utilizate cu precauţie nu numai din cauza dereglărilor farmacocinetice, dar şi a intensificării efectelor adverse.

Remediile medicamentoase, ce necesită de a fi excluse sau folosite cu precauţie în maladiile ficatului.

Lista de mai jos include cele mai utile remedii medicamentoase şi este întocmită în baza informaţiei curente referitoare la administrarea lor în doze terapeutice.

Remediile medicamentoase	Acţiunile
1	2
Acamprozat	De exclus în afecţiunile hepatice grave
Acarboză	De exclus
Acebutolol	Are loc cumularea preparatului şi a metabolitului lui activ
Aceclofenac	Creşte riscul dezvoltării hemoragiilor gastro-intestinale şi provoacă reţinerea lichidului în organism, de exclus în caz de afecţiuni grave ale ficatului

1	2
Acemetacină	Creşte riscul dezvoltării hemoragiilor gastro-intestinale şi provoacă reţinerea lichidului în organism, de exclus în caz de afecţiuni grave ale ficatului
Acenocumarol	Are loc diminuarea biotransformării. Contraindicat.
Acetazolamidă	Contraindicat.
Acetilcisteină	De exclus, creşte riscul hemoragiilor TGI
Acid acetilsalicilic	De exclus, creşte riscul hemoragiilor gastrointestinale
Acid chenodezoxicolic	De exclus în maladiile hepatice cronice
Acid clavulanic	v. Co-amoxiclavul
Acid etacrinic	Dereglările hidroelectrolitice favorizează dezvoltarea comei hepatice, în ciroza alcoolică creşte pericolul hipomagnezemiei, în ciroza hepatică cu ascită are loc diminuarea efectului. Contraindicat în insuficienţa hepatică. În ciroza hepatică cu ascită este necesar de majorat doza şi frecvenţa prizelor
Acid fuzidinic	Dereglarea excreţiei biliare; poate mări riscul hepatotoxicităţii, de exclus sau de micşorat doza
Acid mefenamic	Sporeşte riscul hemoragiilor TGI şi provoacă reţinerea lichidului în organism; de exlus în afecţiuni hepatice grave
Acid nalidixic	v. Chinolonele
Acid nicotinic	Contraindicat
Acid tiaprofenic	v. Remediile antiinflamatoare nesteroidiene
Acid tolfenamic	v. Remediile antiinflamatoare nesteroidiene
Acitretină	De exclus, posibil agravarea tulburărilor funcţiei hepatice
AINS	Cresc riscul dezvoltării hemoragiilor gastro-intestinale şi provoacă reţinerea lichidului în organism, de exclus în caz de afecţiuni grave ale ficatului
Alapinin	Contraindicat în insuficienţa hepatică
Alfentanil	v. Analgezicele opioide
Alfuzosin	De redus doza în afecţiunile hepatice de gravitate moderată şi medie; de exclus în afecţiunile grave
Allopidin	Contraindicat în insuficienţa hepatică
Alprazolam	v. Anxioliticele şi hipnoticele
Alteplaza	Contraindicat

1	2
Altretamină	Hepatotoxicitate în cazuri rare
Amifostină	De exclus
Amilorid	Creşte sensibilitatea pentru dereglările echilibrului hidroionic.
Aminofilină	Micşorarea dozei
Amiodaronă	Are loc diminuarea biotransformării şi cumularea preparatului, poate fi necesar de micşorat doza.
Amitriptilină	De exclus în afecţiuni hepatice grave
Amlodipină	Se micşoreză excreţia, T1/2 se majorează, este necesar de micşorat doza
Amoxapină	v. Antidepresivele triciclice
Amoxicilină	Monitorizarea funcţiei hepatice în afecţiunile hepatice icter colestatic
Amoxicilină/ clavulanat	Icter colestatic
Anabolicele steroidiene	Preferabil de exclus, toxicitate dependentă de doză
Analgezicele	v. Acidul acetilsalicilic, remediile antiinflamatoare nesteroidiene şi analgezicele opioide
Analgezicele opioide	De exclus sau de micşorat doza – poate provoca coma
Anastrazol	De exclus în afecţiunile hepatice de gravitate medie şi severă
Androgeni	Preferabil de exclus, toxicitate dependentă de doză la unii pacienţi; de asemenea produc reţinerea lichidului
Antiacidele	La pacienţi cu edeme se exclud preparatele ce conţin o cantitate mare de sodiu, de exemplu, mixtura de magneziu trisilicat; de exclus preparatele ce produc constipaţii; pot provoca comă
Anticoagulantele perorale	Se exclud, în special la mărirea iniţială a timpului protrombinic
Antidepresivele triciclice	Mai avantajoase, decât inhibitorii MAO, însă efectul sedativ se intensifică (se exclud în bolile hepatice severe)
Antidepresivele, inhibitorii MAO	Pot produce hepatotoxicitate idiosincratică
Antidepresivele, inhibitorii MOZS	De micşorat doza sau de exclus în afecţiunile hepatice severe

1	2
Anxioliticele și hipnoticele	Pot provoca coma, dozele mici de oxazepam sau temazepam posibil sunt cele mai inofensive; de micșorat doza perorală a clormetiozolului; de micșorat doza zopiclonei (se exclude în afecțiunile hepatice severe)
Astemizol	De exclus
Atorvastatină	În ciroză hepatică Cmax crește de 16 ori AUC de 11ori
Atovaquonă	De utilizat cu precauție, cu supravegherea medicală strictă
Atropină	T½ crește.
Auranofină	v. Preparatele de aur
Aurotiomalat	v. Preparatele de aur
Azametoniu	Contraindicat sau după indicații vitale
Azapropazonă	v. Remediile antiinflamatoare nesteroidiene
Azatadină	Efect sedativ exprimat în afecțiunile hepatice grave: de exclus
Azatioprină	Posibil este necesar de redus doza
Azitromicină	De exclus sau de micșorat doza, crește concentrația plasmatică a preparatului și pericolul reacțiilor adverse
Bambuterol	De exclus în maladiile hepatice severe
Benazepril	Are loc diminuarea transformării în forma activă.
Bendrofluazidă	v. Diureticele tiazidice
Benorilat	v. Acidul acetilsalicilic
Benperidol	v. Remediile antipsihotice
Betametasonă	De exclus sau de micșorat doza, deoarece crește concentrația plasmatică a preparatului și pericolul reacțiilor adverse
Bezafibrat	Micșorarea dozei; conraindicat în insuficiență hepatică
Bicalutamidă	Cumularea mare e posibilă în afecțiunile medii-severe și severe.
Biscumacetat de etil	Are loc diminuarea biotransformării. Contraindicat.
Bisoprolol	Are loc cumularea, doza trebuie să constitue nu mai mult de 10 mg/nictimeral
Bromazepam	v. Anxioliticele și hipnoticele
Bromfeniramină	Efect sedativ nefavorabil în afecțiunile hepatice severe; de exclus
Buclizină	Efect sedativ nefavorabil în afecțiunile hepatice severe; de exclus

1	2
Bumetanmidă	v. Diureticele de ansă
Bupivacaină	v. Lignocaina
Buprenorfină	v. Analgezicele opioide
Cabergolină	De micşorat doza sau de exclus în maladiile hepatice
Candesartan	Este necesar de micşorat doza (doza iniţială nu trebuie să depăşească 4 mg/nictimeral). Contraindicat în insuficienţă hepatică gravă
Captopril	Are loc diminuarea biotransformării. Contraindicat în insuficienţă hepatică
Carbamazepină	Metabolismul se dereglează în afecţiunile hepatice severe
Carbenoxolonă	Produce reţinerea Na şi H_2O şi hipoxaliemie
Carvedilol	Biodisponibilitatea creşte de la 25% la 80% Contraindicat în insuficienţă hepatică
Cefoperazon	Micşorarea dozei şi monitorizarea strictă a concentraţiei plasmatice a preparatului în sînge în caz de asociere a insuficienţei hepatice cu renală
Ceftriaxonă	Micşorarea dozei şi monitorizarea strictă a concentraţiei plasmatice a preparatului în sînge în caz de asociere a insuficienţei hepatice cu renală
Cerivastatină	v. Statinele
Certoparină	v. Heparină
Chinapril	Are loc diminuarea transformării în forma activă. Contraindicat în insuficienţă hepatică
Chinidină	Are loc micşorarea legării cu proteinele plasmatice, creşterea volumului de distribuţie, este posibilă cumularea
	Este necesar de micşorat doza. Contraindicat în insuficienţă hepatică gravă
Chinolonele	Sunt descrise cazuri de hepatită şi necroze cu ciprofloxacina; e posibil hepatită cu nonfloxacina; acidul nalidixic parţial se conjugă în ficat; de a micşora doza de ofloxacină în afecţiunile hepatice severe
Ciclizină	Efect sedativ nefavorabil în bolile hepatice severe; de exclus
Ciclofenil	De exclus în bolile hepatice grave
Ciclopentiazidă	v. Diureticele tiazidice
Ciclosporină	Posibil va fi necesară precizarea dozelor

1	2
Cidofovir	Informaţia lipseşte, producătorii recomandă prudenţă la administrare
Cilasapril	Are loc diminuarea transformării în forma activă şi a eliminării preparatului. Doza iniţială trebuie să constitue nu mai mult de 0,5 mg/nictimeral.
Cimetidină	Măreşte riscul obnubilării conştiinţei; de micşorat doza
Cinarizină	Efect sedativ nefavorabil în afecţiunile hepatice severe; de exclus
Cinoxacină	v. Chinolonele
Ciprofibrat	De exclus în bolile hepatice grave
Ciprofloxacin	S-au semnalat cazuri de hepatică şi neuroză, cauzate de administrarea preparatului
Ciproheptadină	De exclus; efect sedativ inadmisibil în afecţiuni hepatice grave
Ciproteronă acetat	Toxicitate dependentă de doză
Cisapridă	De micşorat doza iniţială de 2 ori
Citalopram	De utilizat în doze minime eficace
Cladribină	Se recomandă control regulat
Claritromicină	E posibilă disfuncţia hepatică, inclusiv icterul
Clemastină	De exclus; efect sedativ inadmisibil în afecţiuni hepatice grave
Clindamicină	De micşorat doza
Clobazam	v. Anxioliticele şi hipnoticele
Clofeniramină	Efect sedativ nefavorabil în bolile hepatice grave; de exclus
Clofibrat	Se reduce legarea cu proteinele, dar T1/2 nu se modifică micşorarea dozei; contraindicat în insuficienţă hepatică
Clomifen	De exclus în maladiile hepatice severe
Clomipramină	v. Antidepresivele triciclice
Clonidină	Creşte biodisponibilitatea, se micşorează biotransformarea
Clopamid	Nu influenţează, dar dehidratarea şi dereglările electrolitice favorizează dezvoltarea comei hepatice. Contraindicat în coma hepatică
Clopidogrel	Majorarea pericolului dezvoltării sindromului hemoragic.
Cloralhidrat	v. Anxioliticele şi hipnoticele

1	2
Cloramfenicol	De exclus; se mărește riscul de suprimare a hematopoezei medulare
Clorazepat	v. Anxioliticele și hipnoticele
Clordiazepoxid	v. Anxioliticele și hipnoticele
Clormetiazol	v. Anxioliticele și hipnoticele
Clorotiazidă	v. Diureticele tiazidice
Clorpromazină	v. Remediile antipsihotice
Clorpropamidă	v. Derivații sulfanilureii
Clortalidon	Deshidratarea și dereglările electrolitice favorizează dezvoltarea comei. Contraindicat în insuficiența hepatică.
Clortetraciclină	v. Tetraciclinele
Co-amoxiclav	De controlat funcția hepatică în cazul afecțiunilor hepatice; icter colestatic.
Codeină	De exclus sau micșorat doza-poate provoca coma.
Colestiramină	Influențează asupra absorbției vitaminelor liposolubile, poate intensifica tulburările de absorbție în ciroza biliară
Contraceptivele perorale	De exclus în cazul maladiilor active ale ficatului și anamneza denotă prezența colestazei în timpul sarcinii.
Quetiapină	Producătorul recomandă doza inițială 25 mg/ 24 ore, mărind-o zilnic cu 25-50 mg
Dacarbazină	De micșorat doza în afecțiunile hepatice medii și moderate; de exclus în afecțiunile severe
Dalteparin sodium	v. Heparină
Danaparoid sodium	v. Heparină
Dantrolen	De exclus – poate produce afecțiuni hepatice severe
Debrisochină	Posibil va fi necesară concretizarea dozei
Demeclociclină	v. Tetraciclinele
Derivații sulfonilureii	Se mărește riscul hipoglicemiei în bolile hepatice grave, de exclus sau de micșorat doza, poate provoca icter
Desfluran	De micșorat doza
Desogestrel	v. Progestativele
Dexametason	De exclus sau de micșorat doza, deoarece crește concentrația plasmatică a preparatului și pericolul reacțiilor adverse

1	2
Dexfenfluramină	Producătorii recomandă de a exclude administrarea
Dextramoramidă	v. Analgezicele opioide
Dextrometorfan	De exclus sau de micşorat doza, deoarece creşte concentraţia plasmatică a preparatului şi pericolul reacţiilor adverse
Diamorfină	v. Analgezicele opioide
Diazepam	v. Anxioliticele şi hipnoticele
Diazoxid	Creşte T1/2. Contraindicat în insuficienţa hepatică gravă.
Diclofenac	A administra doză efectivă minimă şi a monitoriza funcţiile ficatului; reţinerea Na+ şi a apei dereglarea funcţiei renale, poate duce la insuficienţă renală, acestea se pot atesta şi la administrare locală
Didanozină	De micşorat doza iniţială
Didrogesteronă	v. Progestativele
Difenhidramină	De exclus; efect sedativ inadmisibil în afecţiuni hepatice grave
Difenilpiralină	Efect sedativ nefavorabil în leziunile hepatice grave; de exclus
Difenoxilat	v. Analgezicele opioide
Diflunisal	v. Remediile antiinflamatoare nesteroidiene
Digitoxină	Diminuarea biotransformării, cumulare. Contraindicat
Digoxină	Diminuarea biotransformării. Poate fi necesar de micşorat doza.
Dihidrocodeină	v. Analgezicile opioide
Diltiazem	Cerşte biodisponibilitatea, T1/2 şi concentraţia plasmatică a preparatului. Contraindicat în insuficienţa hepatică.
Dimenhidrinat	De exclus deoarece creşte concentraţia plasmatică a preparatului şi pericolul reacţiilor adverse. În afecţiunile grave ale ficatului – efect sedativ inadmisibil
Dipipanon	v. Analgezicile opioide
Dipiridamol	Poate cumula. Este necesar de micşorat doza. Contraindicat în insuficienţa hepatică
Disopiramidă	Are loc cumularea, creşte T1/2. Poate fi necesar de micşorat doza. Contraindicat în insuficienţa hepatică
Diureticele de ansă	Hipokaliemia poate provoca coma (pentru prevenirea acestui efect se folosesc diuretice care reţin potasiu în organism); în cazul cirozei alcoolice creşte riscul hipomagneziemiei

1	2
Diureticele tiazidice	De exclus în afecțiunile grave ale ficatului; hipokaliemia poate provoca coma (pentru prevenirea acestui efect de folosit diuretice care rențin potasiu în organism); în ciroza alcoolică crește riscul hipomagneziemiei
Dotiepină	v. Antidepresivele triciclice
Doxataxel	De a controla funcția ficatului – de a micșora doza în corespundere cu activitatea enzimelor hepatice
Doxazosin	Contraindicat sau cu precauție, deoarece este excretat în proporție de 70-90% de către ficat
Doxepină	v. Antidepresivele triciclice
Doxiciclină	De exclus sau de micșorat doza, deoarece crește concentrația plasmatică a preparatului și pericolul reacțiilor adverse
Doxilamină	De exclus deoarece crește concentrația plasmatică a preparatului și pericolul reacțiilor adverse. Efect sedativ nefavorabil în leziunile hepatice grave
Doxorubicină	De a micșora doza în corespundere cu concentrația bilirubinei
Droperidol	v. Remediile antipsihotice
Eformoterol	Posibil se micșorează metabolismul în ciroza severă
Enalapril	Are loc diminuarea transformării în forma activă.
Encainidă	Biodisponibilitatea crește de la 30±7% la 78±19%.
Enoxaparina Na	Crește T1/2. Este necesar de micșorat dozele. Contraindicat în ciroză hepatică cu dilatare varicoasă a venelor esofagiene, în insuficiența hepatică gravă
Epirubicină	De micșorat doza în corespundere cu concentrația bilirubinei
Epoetină	Producătorii recomandă de a-l utiliza cu precauție în insuficiența hepatică cronică
Ergometrină	De exclus în afecțiunile hepatice severe
Ergotamină	De exclus în afecțiunile hepatice severe
Eritromicină	De exclus sau de micșorat doza, deoarece crește concentrația plasmatică a preparatului și pericolul reacțiilor adverse. Poate produce hepatotoxicitate idiosincratică
Estradiol	v. Estrogenii

1	2
Estriol	v. Estrogenii
Estrogenii	De exclus
Estropipat	v. Estrogenii
Etacizină	Contraindicat.
Etil biscumacetat	Diminuarea biotransformării
Etinilestradiol	v. Estrogenii
Etinodiol diacetat	v. Progestativele
Etodolac	v. Remediile antiinflamatoare nesteroidiene
Etopozidă	De exclus în bolile hepatice grave
Famciclovir	Doze obişnuite în funcţia hepatică bine compensată (în decompensaţii – informaţia lipseşte)
Felodopină	Este necesar de micşorat doza. Contraindicat în insuficienţa hepatică.
Fenazocină	v. Analgezicele opioide
Fenbufenă	v. Remediile antiinflamatoare nesteroidiene
Fenelzină	v. Antidepresivele, inhibitorii MAO
Fenilbutazonă	v. Remediile antiinflamatoare nesteroidiene
Fenindionă	Are loc diminuarea biotransformării. Contraindicat.
Feniramină	Efect sedativ nefavorabil în afecţiunile hepatice grave, de exclus
Fenitoină	Este necesar de micşorat doza. Contraindicat în insuficienţă hepatică
Fenobarbital	Poate provoca coma
Fenobarbitonă	Poate provoca comă
Fenofibrat	Este necesar de micşorat doza. Contraindicat în insuficienţă hepatică.
Fenoperidină	v. Analgezicele opioide
Fenoprofenă	v. Remediile antiinflamatoare nesteroidiene
Fenotiazinele	v. Remediile antipsihotice
Fentanil	v. Analgezicele opioide
Flecainidă	Încetinirea excreţiei. Micşorarea dozei sau mărirea intervalului dintre administrări.
Flubiprofenă	v. Remediile antiinflamatoare nesteroidiene
Flucloxacilină	Icter colestatic
Fluconazol	Toxicitate cu preparatele înrudite
Flufenazină	v. Remediile antipsihotice

1	2
Flunitrazepam	v. Anxioliticele şi hipnoticele
Fluoxetină	v. Antidepresivele, inhibitorii recaptării serotoninei
Flupentixol	v. Remediile antipsihotice
Flurazepam	v. Anxioliticele şi hipnoticele
Fluvastatin	Are loc cumularea. Contraindicat în insuficienţa hepatică
Fluvoxamină	v. Antidepresivele, inhibitorii recaptării serotoninei
Folcodină	v. Analgezicele opioide
Fondaparinux Na	Creşte T1/2. Este necesar de micşorat dozele. Contraindicat în ciroză hepatică cu dilatare varicoasă a venelor esofagiene
Fosfestrol	v. Estrogenele
Fosinopril	Are loc diminuarea transformării în forma activă.
Furosemid	T1/2 se majorează de la 0,5-1 ore la 11-20 ore. Dereglările hidroelectrolitice favorizează dezvoltarea comei hepatice, în ciroza alcoolică creşte pericolul hipomagnezemiei, în ciroza hepatică cu ascită are loc diminuarea efectului. În ciroza hepatică cu ascită este necesar de majorat doza şi frecvenţa prizelor.
Gemfibrozil	Diminuarea biotransformării, cumulare. Este necesar de micşorat doza. Contraindicat în insuficienţa hepatică.
Gestrinonă	De exclus în afecţiunile hepatice grave
Gestronol	v. Progestativele
Glibenclamidă	v. Derivaţii sulfanilureei
Gliclazidă	v. Derivaţii sulfanilureei
Gliquidonă	v. Derivaţii sulfanilureei
Glimeperidă	Producătorul recomandă de a-l exclude în insuficienţa hepatică gravă
Glipizidă	v. Derivaţii sulfanilureei
Grepafloxacină	Maxim 400 mg zilnic în leziunile uşoare; se exclude în afecţiunile hepatice medii şi severe
Guanetidină	Are loc diminuarea biotransformării şi cumularea preparatului, este necesar de micşorat doza.
Guanfacină	Are loc cumularea, se majorează durata acţiunei şi efectul hipotensiv.
Haloperidol	v. Remediile antipsihotice
Hemcitabină	De controlat funcţia hepatică

1	2
Gemfibrozil	De exclus în afecţiunile hepatice
Heparină	Creşte T1/2. Este necesar de micşorat dozele. Contraindicat în ciroză hepatică cu dilatare varicoasă a venelor esofagiene, în insuficienţa hepatică gravă.
Hestoden	v. Progestativele
Hexametoniu	Contraindicat
Hidralazină	Contraindicat în insuficienţa hepatică. Este necesar de majorat intervalul dintre prize.
Hidroclortiazid	Deshidratarea şi dereglările electrolitice favorizează dezvoltarea comei. Contraindicat în insuficienţa hepatică; în ciroza alcoolică creşte riscul hipomagniemiei.
Hidrocortison	De exclus sau de micşorat doza, deoarece creşte concentraţia plasmatică a preparatului şi pericolul reacţiilor adverse
Hidroflumetiazidă	v. Diureticele tiazidice
Hidromorfonă	v. Analgezicele opioide
Hidroxiprogesteron hexanoat	v. Progestativele
Hidroxizină	Efect sedativ nefavorbil în afecţiunile hepatice severe, de exclus
Hipnoticele	v. Anxioliticele şi hipnoticele
Ibuprofen	Creşte riscul dezvoltării hemoragiilor gastro-intestinale şi provoacă reţinerea lichidului în organism, de exclus în caz de afecţiuni grave ale ficatului
Idarubicină	De micşorat doza în corelare cu concentraţia bilirubinei
Imipramină	De exclus în afecţiuni hepatice grave
Indapamidă	Deshidratarea favorizează dezvoltarea comei hepatice
Indinavir	De micşorat doza până la 600 mg fiecare 8 ore în leziunile uşoare şi medii; de exclus în leziunile grave
Indometacină	Creşte riscul dezvoltării hemoragiilor gastro-intestinale şi provoacă reţinerea lichidului în organism, de exclus în caz de afecţiuni grave ale ficatului
Inhibitorii enzimei de conversie	Utilizarea predecesorilor medicamentelor ca cilazapril, enalapril, perindopril, fosinopril, chinapril, ramipril şi trandolapril, necesită un control viguros al pacienţilor cu funcţia hepatică dereglată

1	2
Interferon alfa	Control riguros în leziunile uşoare şi medii; de exclus în leziunile severe
Interferon beta	De exclus în insuficienţa hepatică decompensată
Irinotecan	Control riguros al neutropeniei, dacă concentraţiile plasmatice ale bilirubinei depăşesc nu mai mult de 1,5 ori limita superioară a normei; în caz contrar – de exclus
Isradipină	Creşte biodisponibilitatea. Este necesar de micşorat doza (doza iniţială nu trebuie să depăşească 2,5 mg/nictimeral)
Itraconazol	$T_{1/2}$ se măreşte – se recomandă de supravegheat concentraţiile plasmatice
Izocarboxazidă	v. Antidepresivele, inhibitorii MAO
Izoniazidă	După posibilitate de a exclude – hepatotoxicitatea idiosincratică e mai posibilă
Izosorbid dinitrat	Majorarea pericolului methemoglobonemiei.
Izosorbid mononitrat	Majorarea pericolului methemoglobonemiei. Este posibil diminuarea biotransformării
Izotretionină	De a exclude - e posibil agravarea dereglărilor funcţiilor hepatice
Ketoconazol	Produce o reacţie asemănătoare hepatitei; poate cumula în maladiile hepatice severe; contraindicat dacă este alternativă medicamentoasă
Ketoprofen	De exclus sau de micşorat doza, deoarece creşte concentraţia plasmatică a preparatului şi pericolul reacţiilor adverse
Ketorolac	Cresc riscul dezvoltării hemoragiilor gastro-intestinale şi provoacă reţinerea lichidului în organism, de exclus în caz de afecţiuni grave ale ficatului
Ketotifen	De exclus; efect sedativ inadmisibil în afecţiuni hepatice grave
Ko-amoxiclav	Este necesară monitorizarea funcţiei hepatice în afecţiuni hepatice; icter colestatic
Labetalol	De exclus – este posibilă o afecţiune hepatocelulară gravă
Labetolol	Încetinirea eliminării. Este necesar de micşorat dozele, contraindicat în insuficienţa hepatică. Este posibilă afectare hepatocelulară gravă

1	2
Lacidipină	Majorarea efectului antihipertensiv. Poate fi necesar de micşorat doza
Lamotrigin	Producătorii propun excluderea lui
Lansopropazol	În afecţiunile grave ale ficatului doza nu trebuie să depăşească 30 mg/nictemeral
Lepirudină	Informaţia lipseşte, producătorii atenţionează că ciroza poate deregla excreţia renală.
Lercanidipină	De exclus în afecţiunile grave ale ficatului
Levonogestrel	v. Progestativele
Lidocaină	Biotransformarea în ficat se micşorează de la 50 la 10%, are loc diminuarea excreţiei, este posibilă cumularea. Este necesar de micşorat doza preparatului cu 40-50%. Contraindicat în insuficienţa hepatică gravă
Lignocain	De exclus (sau de micşorat doza) în maladiile hepatice severe
Limeciclină	v. Tetraciclinele
Lofepramină	v. Antidepresivele triciclice
Loprazolam	v. Anxioliticele şi hipnoticele
Loratadină	De exclus sau de micşorat doza, deoarece creşte concentraţia plasmatică a preparatului şi pericolul reacţiilor adverse
Lorazepam	v. Anxioliticele şi hipnoticele
Lormetazepam	v. Anxioliticele şi hipnoticele
Loxapină	v. Remediile antipsihotice
Losartan	Creşte biodisponibilitatea de 2 ori, se micşorează clearanceul plasmatic cu 50%, creşte esenţial concentraţia plasmatică a preparatului (îndeosebi în ciroza hepatică). Este necesar de micşorat doza preparatului
Magestrol acetat	v. Progestativele
Maprotilină	v. Antidepresivele triciclice
Meclozină	Efect sedativ inadmisibil în afecţiunile grave ale ficatului; de exclus
Medroxi-progesteron	De exclus
Medroxi-progesteron acetat	v. Progestativele

1	2
Meflochină	De exclus utilizarea în bolile hepatice severe
Mefruzidă	v. Diureticele tiazidice
Meloxicam	v. Antiinflamatoarele nesteroidiene
Mepopinem	E necesar controlul nivelului bilirubinei şi transaminazelor
Meprobamat	v. Anxioliticele şi hipnoticele
Meptazinol	v. Analgezicele opioide
Mesterolonă	v. Androgenii
Mestranol	v. Estrogenii
Metadonă	v. Analgezicele opioide
Metformină	De exclus – se măreşte riscul acidozei lactice
Methotrimeprazină	v. Remediile antipsihotice
Metildopa	Se micşorează biotransformarea, exercită acţiune hepatotoxică. Este necesar de micşorat doza. Contraindicat în insuficienţă hepatică, hepatită acută şi ciroză activă.
Metilprednisolon	De exclus sau de micşorat doza, deoarece creşte concentraţia plasmatică a preparatului şi pericolul reacţiilor adverse
Metoclopramidă	De micşorat doza
Metohexital sodic	De exclus sau de micşorat doza
Metolazonă	v. Diureticele tiazidice
Metoprolol	Creşte biodisponibilitatea, se micşorează clearanceul plasmatic, are loc cumularea. Nu se recomandă, este necesar de micşorat doza perorală a preparatului.
Metotrexat	Toxicitate dependentă de doză – de exclus în procesele netumorale (de exemplu psoriaz)
Metoxalen	De exclus sau de micşorat doza
Metronidazol	Micşorarea dozei în afecţiuni hepatice grave
Mexiletină	Creşte $T^1/_2$ de la 8-14 ore la 25 ore. Este necesar de micşorat doza. Doza iniţială trebuie să constitue nu mai mult de 600 mg/nictimeral. Contraindicat în insuficienţă hepatică gravă
Mexitazină	De exclus – poate provoca comă în bolile hepatice severe; hepatotoxic
$MgSO_4$	Contraindicat în comă hepatică

1	2
Mianserină	v. Antidepresivele triciclice
Miclozin	De exclus; efect sedativ inadmisibil în afecțiuni hepatice grave
Miconazol	De exclus
Midecamicină	De exclus sau de micșorat doza, deoarece crește concentrația plasmatică a preparatului și pericolul reacțiilor adverse
Minociclină	v. Tetraciclinele
Misolastină	Producătorii recomandă de a-l exclude
Mivacuriu	De micșorat doza
Moclobemidă	De micșorat doza în bolile hepatice severe
Modafenil	De micșorat doza de 2 ori în bolile hepatice severe
Moexipril	În ciroza hepatică moderat exprimată Cmax a moexiprilului crește cu 50%, a moexiprilatului se micșorează cu 50% concomitent cu creșterea AUC cu 30%. Doza inițială trebuie să constitue nu mai mult de 3,75 mg/nictimeral. Contraindicat în insuficiența hepatică gravă.
Molsidomină	Crește concentrația plasmatică a preparatului, are loc diminuarea excreției.
Moracizină	Clearanceul hepatic se micșorează, $T^{1}/_{2}$ se majorează. Este necesar de micșorat doza pînă la 600 mg/nictimeral și mai puțin. Contraindicat în insuficiența hepatică gravă.
Morfină	De exclus sau de micșorat doză, poate provoca comă
Moxifloxacină	Micșorarea dozei
Moxonidină	Contraindicat în insuficiența hepatică gravă.
Nabumetonă	v. Remediile antiinflamatoare nesteroidiene
Nadroparină	Vezi heparina.
Nalbufină	v. Analgezicele opioide
Nandrolonă	v. Anabolicele steroide
Naproxen	Sporește riscul hemoragilor TGI și provoacă reținerea lichidului în organism; de exlus în afecțiuni hepatice grave
Naratriptan	Nu mai mult de 25 mg/24 ore în afecțiunile de gravitate medie; de exclus în cele severe
Natriu aurotiomalat	v. Preparatele de aur

1	2
Natriu bicarbonat	v. Antiacidele
Natriu-fuzidat	v. Acidul fuzidinic
Natriu-valproat	v. Valproat
Nefazodonă	De micşorat doza
Nelfinavir	Informaţia lipseşte – producătorii recomandă de a-l utiliza cu precauţie
Neomicină	Se absoarbe din tractul gastrointestinal, în maladiile hepatice – se măreşte riscul de ototoxicitate
Nevirapină	Informaţia lipseşte – producătorii recomandă de a-l exclude
Nicardipină	Creşte biodisponibilitatea şi $T^1/_2$. Este necesar de micşorat doza
Nifedipină	Creşte biodisponibilitatea şi $T^1/_2$. Este necesar de micşorat doza
Nimodipină	Contraindicat în insuficienţa hepatică
Nisoldipină	Nu se administrează în bolile hepatice
Nitrazepam	v. Anxioliticele şi hipnoticele
Nitrendipină	Este necesar de micşorat doza
Nitrofurantoina	Este posibil icterul colestatic şi hepatită cronică activă
Nitroglicerină	Majorarea pericolului methemoglobonemiei
Nitroprusiat de sodiu	Este posibilă intoxicarea cu cianurile care se formează în eritrocite. Contraindicat
Noretisteron	v. Progestativele
Norfloxacină	Ca reacţia adversă-hepatită
Norgestimat	v. Progestativele
Norgestrel	v. Progestativele
Nortriptilină	v. Antidepresivele triciclice
Ofloxacină	Micşorarea dozei în afecţiuni hepatice grave
Olanzapină	Se recomandă doza iniţială 5 mg/24 ore
Omeprazol	În afecţiuni hepatice – doza nu mai mare de 20 mg/24 h
Ondansetron	De a micşora doza; nu mai mult de 8 mg/24 ore în bolile hepatice grave
Oxazepam	v. Anxioliticele şi hipnoticele
Oxipertină	v. Remediile antipsihotice
Oxitetraciclina	v. Tetraciclinele
Oxprenolol	Este necesar de micşorat doza sau de exclus

1	2
Paclitaxel	De exclus în bolile hepatice grave
Pantoprazol	În ciroza hepatică a administra peste o zi
Papaveretum	v. Analgezicele opioide
Paracetamol	De exclus
Paroxetină	Este necesar de micşorat doza sau de exclus în afecţiunile hepatice grave
Pefloxacin	Este necesar de micşorat doza
Pentazocin	De exclus sau de micşorat doza, poate provoca coma
Pentoxifilină	Creşte biodisponibilitatea şi $T^{1}/_{2}$. Este necesar de micşorat doza
Perfenazină	v. Remediile antipsihotice
Periciazină	v. Remediile antipsihotice
Perindopril	Are loc diminuarea transformării în forma activă.
Petidină	v. Analgezicele opioide
Pilocarpină	De micşorat doza perorală
Pimozid	v. Remediile antipsihotice
Piperazină	Producătorii recomandă de a o exclude
Pipotiazină	v. Remediile antipsihotice
Piracetam	De exclus
Pirazinamidă	În măsura posibilităţilor de exclus hepatotoxicitate de tip idiosincrazie
Piroxicam	v. Remediile antiinflamatoare nesteroidiene
Poliestradiol	v. Estrogenii
Politiazidă	v. Diureticele tiazidice
Pravastatină	v. Statinele
Prazosină	Doza iniţială 500 mg/24 ore; se măreşte cu precauţie
Prednisolon	Reacţiile adverse mult mai pronunţate
Prednison	Prednizolonul este mai preferabil (pentru manifestarea activităţii este necesară transformarea prednizonului în prednizolon de ficat)
Preparatele de aur	De exclus în bolile hepatice severe – e posibilă apariţia hepatotoxicităţii
Primidonă	De micşorat doza, poate provoca comă
Probucol	Are loc cumularea, creşte concentraţia plasmatică a preparatului. Contraindicat

1	2
Procainamidă	Crește biodisponsibilitatea. De exclus sau de micșorat doza
Proclorperazină	v. Remediile antipsihotice
Progestativele	De exclus
Progesteron	v. Progestativele
Promazină	v. Remediile antipsihotice
Prometazină	De exclus, poate provoca comă în afecțiuni hepatice grave, hepatotoxicitate.
Propafenon	Biodisponsibilitatea și $T^1/_2$ cresc (se majorează). Încetinirea eliminării. Necesită micșorarea dozei de 2 ori
Propiltiouracil	De micșorat doza
Propranolol	Este necesar de micșorat doza perorală sau de exclus.
Protriptilină	v. Antidepresivele triciclice
Prourochinază	$T^1/_2$ crește
Raltitrexet	Cu precauție în afecțiunile hepatice ușoare și medii; de exclus în cele severe
Ramipril	Are loc diminuarea transformării în forma activă și a biotransformării substanței active. Este necesar de micșorat doza
Ranitidină	Micșorarea dozei; crește riscul obnubilării conștiinței
Reboxetină	Doza inițială 2 mg/24 ore; se mărește în corespundere cu toleranța (suportarea)
Remedii antihistaminice	v. Preparate concrete
Remediile antiinflamatoare nesteroidiene	Măresc riscul hemoragiilor gastrointestinale și produc reținerea lichidului; de exclus în maladiile hepatice severe
Remediile antipsihotice	Pot provoca coma; fenotiazinele sunt hepatotoxice; vezi de asemenea clozapin, olanzapin, cvetiapin, risperidol, sertindol
Remifentanil	v. Analgezicele opioide
Reviparină	Vezi heparina
Rifabutină	Micșorarea dozei în afecțiuni hepatice grave
Rifampicină	Dereglarea eliminării, poate crește riscul hepatotoxicității. De exclus sau de menținut doza nu mai mare 8 mg/kg/24 h, deoarece crește concentrația plasmatică a preparatului în sînge și concomitent riscul apariției reacțiilor adverse

1	2
Riluzol	De exclus
Risperidonă	Producătorii recomandă doza inițială 500 mg/2 ori /zi, treptat mărind-o cu 1-2 mg de 2 ori /zi
Ritonavir	De exclus în afecțiunile hepatice grave
Rivastigmin	Informația lipsește; producătorii recomandă de exclus în bolile hepatice severe
Ropinerol	De exclus în bolile hepatice severe
Roxitromicină	Deoarece crește concentrația plasmatică a preparatului și pericolul reacțiilor adverse, de exclus sau de micșorat doza
Saquinavir	Concentrațiile plasmatice, posibil cresc în afecțiunile hepatice grave
Sărurile de Mg	De exclus în comă hepatică, dacă apare riscul insuficienței renale
Sertindol	Titrarea lentă a dozei și doza de întreținere minimă în maladiile hepatice ușoare și medii; de exclus în cele severe
Sertralină	v. Antidepresivele, inhibitorii recaptării serotoninei
Simvastatină	v. Statinele
Sparfloxacină	Este necesar de micșorat doza
Spiramicină	De exclus sau de micșorat doza, deoarece crește concentrația plasmatică a preparatului și pericolul reacțiilor adverse
Spirapril	Are loc diminuarea transformării în forma activă.
Spironolacton	Are loc cumularea. Crește sensibilitatea pentru dereglările echilibrului hidroionic
Stanozolol	v. Anabolicele steroide
Statinele	De exclus în maladiile hepatice active sau în mărirea neclară a activității transaminazelor hepatice
Stilbestrol	v. Estrogenii
Streptodecaza	Contraindicat
Streptokinază	Clearanceul plasmatic se reduce. Crește riscul hemoragiilor
Sulindac	v. Remediile antiinflamatoare nesteroidiene
Sulpiridă	v. Remediile antipsihotice
Sumatriptan	De folosit ½ din doza perorală

1	2
Suxametoniu	Apnoe prelungită posibilă în bolile hepatice severe din contul micşorării sintezei hepatice a pseudocolinesterazei
Tacrolimus	De micşorat doza
Tamsulosim	Cu precauţie, deoarece este excretat preponderent de către ficat
Telmisartan	Creşte biodisponibilitatea de la 50% la 100%, creşte concentraţia plasmatică a preparatului. Doza trebuie să constitue nu mai mult de 40 mg/nictimeral. Contraindicat în insuficienţa hepatică gravă.
Temazepam	v. Anxiolitice şi hipnoticele
Tenoxicam	v. Remediile antiinflamatoare nesteroidiene
Teofilină	De micşorat doza
Terazosim	Creşte $T^{1}/_{2}$ şi pericolul efectelor adverse, poate fi necesar de micşorat doza
Terbinafină	De micşorat doza
Terfenadină	De exclus în afecţiuni hepatice grave.
Testosteron	v. Androgenii
Tetraciclină	De exclus sau de administrat cu precauţie
Tetraciclinele	De exclus (sau de folosit cu precauţie) – toxicitate dependentă de doza la administrarea i / v; monociclina dereglează funcţia ficatului
Tibolon	De exclus în bolile hepatice grave
Ticlopidină	Exercită acţiune hepatotoxică. Contraindicat în insuficienţa hepatică.
Timeprazină	De exclus, poate provoca coma în bolile hepatice grave; hepatotoxic
Tinidazol	De exclus sau de micşorat doza, deoarece creşte concentraţia plasmatică a preparatului şi pericolul reacţiilor adverse
Tinzaparin Na	Creşte $T^{1}/_{2}$. Este necesar de micşorat dozele. Contraindicat în ciroză hepatică cu dilatare varicoasă a venelor esofagiene, în insuficienţa hepatică gravă
Tiopenton	De micşorat doza în bolile hepatice grave
Tioridazină	v. Remediile antipsihotice
Tizanidină	De exclus în bolile hepatice severe
Tolazamidă	v. Derivaţii sulfanilureei

1	2
Tolbutamidă	v. Derivații sulfanilureei
Tolcapon	E posibilă cumulația în afecțiunile hepatice de gravitate medie; doza nu mai mare de 200 mg/3 ori /zi
Tolterodin	De micșorat doza până la 1 mg de 2 ori /zi
Topotecan	De exclus în bolile hepatice grave
Torasemid	v. Diureticele tiazidice
Toremifen	Eliminarea se micșorează în insuficiența hepatică; de exclus în bolile hepatice grave
Tramadol	v. Analgezicele opioide
Trandolapril	Are loc diminuarea transformării în forma activă și a biotransformării substanței active. Doza inițială trebuie să constitue nu mai mult de 0,5 mg/nictimeral
Tranilcipromină	v. Antidepresivele, inhibitorii MAO
Trazodonă	v. Antidepresivele triciclice
Tretinoină (per os)	De micșorat doza
Triamcinolonă	De exclus sau de micșorat doza, deoarece crește concentrația plasmatică a preparatului și pericolul reacțiilor adverse
Triamteren	Crește $T^1/_2$ și sensibilitatea pentru dereglările echilibrului hidroionic. Contraindicat în insuficiența hepatică gravă
Triclofos	v. Anxioliticele și hipnoticele
Trifluorperazină	v. Remediile antipsihotice
Trimipramină	v. Antidepresivele triciclice
Triprolidină	Efect sedativ nefavorabil în afecțiunile hepatice grave, de exclus
Tulobuterol	De exclus
Urochinaza	Crește $T^1/_2$. Contraindicat în insuficiență hepatică
Valproat	De exclus după posibilitate – poate să manifeste hepatotoxicitate și insuficiență hepatică (de obicei în primele 6 luni de administrare)
Valsartan	De micșorat doza de 2 ori în afecțiunile hepatice de gravitate medie, de exclus în afecțiunile severe
Venlafaxină	De micșorat doza de 2 ori în afecțiunile hepatice de gravitate medie, de exclus afecțiunile severe
Verapamil	Are loc majorarea biodisponibilității, crește $T^1/_2$ de la 2,8–12 ore la 16 ore, volumul de distribuție crește de la 1,8-6,8 l/kg la 12,1 l/kg. Este necesar de micșorat doza (în ciroză hepatică se indică 1/5 din doza habituală)

1	2
Vinblastină	Poate fi necesară micşorarea dozei
Vincristină	Poate fi necesară micşorarea dozei
Vindesină	Poate fi necesară micşorarea dozei
Vinorelbină	Poate fi necesară micşorarea dozei
Warfarină	Are loc diminuarea biotransformării. Este necesar de micşorat doza. Contraindicat în insuficienţa hepatică gravă.
Xipamidă	v. Diureticele tiazidice
Zalcitabină	E posibilă dereglarea ulterioară a funcţiilor hepatice
Zidovudină	E posibilă cumularea
Zolpidem	v. Anxioliticele şi hipnoticele
Zopiclonă	v. Anxioliticele şi hipnoticele
Zuclopentioxol	v. Remediile antipsihotice

IV. PARTICULARITĂȚILE UTILIZĂRII MEDICAMENTELOR ÎN AFECȚIUNILE RENALE

Alt organ, maladiile căruia pot duce la dereglări pronunțate în farmacocinetica medicamentelor, sunt rinichii. În aceste cazuri clearanceul rinichilor se micșorează direct proporțional gravității dereglărilor funcției renale. De exemplu, modificările concentrației cefepimei (cefalosporină parenterală de generația a IV-a) la bolnavii cu insuficiență renală de diferite grade (clearanceul creatininei de la 10 până la 90 ml/min) sunt însoțite, în fond, de majorarea perioadei de înjumătățire.

Atunci când bolnavilor cu insuficiență renală cronică (IRC) preparatul li se dozează în regim obișnuit, apare cumularea semnificativă a remediului medicamentos în sânge din cauza măririi perioadei de înjumătățire, ceea ce necesită o corecție obligatorie a regimului de dozare (reducerea dozei).

Pentru corectarea regimului de prescriere a preparatului e necesar de a cunoaște gravitatea dereglării funcției rinichilor, care se determină clearanceul creatininei în plasma sanguină și gradul de excreție a preparatului prin rinichi în formă neschimbată.

La factorii principali, care determină necesitatea micșorării dozelor preparatului în insuficiența renală cronică, se referă:

- calea renală de excreție a substanței medicamentoase;
- gradul înalt de excreție a medicamentului în forma neschimbată;
- toxicitatea înaltă a substanței medicamentoase.

Deoarece rinichii pot participa la metabolizarea unor substanțe medicamentoase (de exemplu imipinemului), în insuficiența renală proporțional se micșorează și intensitatea metabolismului acestor preparate, ce deasemenea necesită corectarea administrării lor.

Pentru medicamentele preponderent cu clearanceul renal, cu excepția preparatelor cu indexul terapeutic restrâns, micșorarea clearanceului mai puțin de 30% de obicei nu are semnificație clinică importantă. Pentru preparatele, ce posedă o excreție renală în stare neschimbată mai puțin de 30% și metaboliții cărora sunt inactivi; corecția regimului de prescriere nu este deloc necesară, independent de gravitatea insuficienței renale. Dar dacă substanța medicamentoasă se excretă renal în stare neschimbată mai mult de 70%, atunci corecția dozei este necesară la micșorarea clearanceului creatininei deja cu 30%. Totodată o precauție mai mare e necesară de la pacienții cu clearanceul creatininei mai puțin de 20%.

Corecția regimului de prescriere se cere atât pentru preparatele cu filtrarea glomerulară, cât și pentru cele ce se excretă prin secreția activă, deoarece aceste mecanisme se dereglează proporțional cu reducerea clearanceului creatininei.

Sunt posibile și alte mecanisme de influență a dereglării funcției renale asupra farmacologiei clinice a medicamentelor. Așa, este demonstrat, că digoxina,

la pacienții cu uremie, pierde capacitatea sa de a se lega cu țesuturile, din ce cauză se micșorează volumul de distribuție și perioada de înjumătățire a ei. Așa dar, este necesar de a reduce doza de saturare a digoxinei cu păstrarea completă a celei de întreținere. Fenitoina, ca și alte preparate acide, de 2-3 ori micșorează capacitatea de legare a albuminelor plasmei la pacienții cu insuficiența renală cronică. E demonstrat, că în dereglarea funcției renale are loc modificarea structurei albuminelor, ceea ce împiedică legarea lor cu medicamentele. Ca consecință, tot de 2-3 ori sporește clearanceul total al preparatului (datorită metabolismului hepatic) și reducerea dozelor nu este necesară. Mai mult ca atât, pentru a preveni scăderea concentrației stabile e posibilă chiar majorarea divizibilității administrării.

Utilizarea medicamentelor de către pacienții cu funcția renală redusă poate provoca probleme din mai multe motive:

- dereglarea excreției preparatului medicamentos sau a metaboliților lui poate contribui la intoxicare;
- creșterea sensibilității organismului către unele preparate medicamentoase, chiar dacă eliminarea lor nu e dereglată;
- suportarea mai dificilă de către pacienții cu insuficiență renală a multor reacții adverse ale medicamentelor;
- ineficacitatea unor medicamente în condițiile de reducere a activității funcționale a rinichilor.

Multe din aceste situații pot fi evitate, micșorând doza sau folosind alte preparate medicamentoase.

Principiile de corelare a dozei în insuficiența renală.

1. Determinarea nivelului de reducere a activității funcționale renale, la care doza medicamentului necesită a fi micșorată, ținând cont de gradul de eliminare renală (se excretă în stare neschimbată sau parțial se metabolizează) și toxicitatea lui.
2. Pentru preparatele cu reacții adverse nu prea importante sau care nu depind de doză se poate folosi schema obișnuită de reducere a dozei.
3. Pentru preparatele mai toxice, cu limitele inofensivității mai mici, regimul de dozare depinde de viteza filtrării glomerulare.
4. Pentru preparatele, eficacitatea și toxicitatea cărora, în măsură mare, depinde de concentrația lor plasmatică, regimurile de dozare recomandate se iau ca bază la începutul tratamentului, iar ulterior acestea se reglează în corespundere de eficacitatea clinică și concentrația plasmatică.
5. Doza sumară de menținere zilnică poate fi redusă fie prin micșorarea dozelor pentru o dată, sau, fie prin mărirea intervalului între prize. Pen-

tru unele preparate reducerea dozei de menţinere, la necesitatea de a obţine un efect rapid, este important de a administra doza de saturaţie (de atac), deoarece pentru obţinerea concentraţiilor plasmatice stabile e necesar de timp, ce depăşeşte 5 perioade de înjumătăţire a preparatului medicamentos. În legătură cu faptul că, acest indice, pentru preparatele ce se elimină prin rinichi, în insuficienţa renală creşte, doza redusă asigură crearea concentraţiei plasmatice terapeutice necesare numai peste câteva zile. Pentru aceasta doza de atac (saturaţie) de obicei este egală cu doza iniţială pentru pacienţii cu activitatea funcţională renală nedereglată.

6. Preparatele nefrotoxice, după posibilitate, nu se vor administra la bolnavii cu afecţiuni renale.

Folosirea tabelelor de dozare.

Dozele recomandate se bazează pe gradul insuficienţei renale, stabilite după viteza filtrării glomerulare (VFG), de obicei, determinată prin clearenceul creatininei. În majoritatea cazurilor se determină nivelul creatininei în serul sanguin, însă, în lipsa corecţiei în dependenţă de vârstă, masa corporală şi sexul pacientului, acest indice poate fi privit numai ca orientativ (la necesitatea unei dozări stricte se recomandă folosirea nomogramelor speciale).

La administrarea medicamentelor, dereglările funcţiei renale condiţional se împart la 3 niveluri (dacă informaţia despre preparat nu corespunde acestei clasificări, sunt prezentate valorile clearenceului creatininei sau un alt indice al funcţiei renale).

Nivelul dereglării funcţiei renale	Viteza filtrării glomerulare (VFG)	Concentraţia creatininei în serul sanguin (aproximativă)
uşoară	20-50 ml/min	150-300 mkmol/l
medie	10-20 ml/min	300-700 mkmol/l
gravă	<10 ml/min	>700 mkmol/l

Notă: Coeficienţii recalculărilor: l/zi = ml/min × 1,44; ml/min=l/zi × 0,69.

Există formule pentru determinarea clearanceului creatininei la pacienţi:
a) pentru adulţi (femei) după nivelul creatininei în mg/ml:

$$\frac{(140 - \textit{vârsta}) * \textit{greutatea}}{72 * \textit{creatinina}}$$

sau după nivelul creatininei în mkmoli:

$$\frac{1,23 * (140 - \textit{vârsta}) * \textit{greutatea}}{\textit{creatinina}}$$

b) pentru adulți (bărbați) după nivelul creatininei în mg/ml:

$$\frac{(140 - \textit{vârsta}) * \textit{greutatea}}{85 * \textit{creatinina}}$$

sau după nivelul creatininei în mkmoli:

$$\frac{1,04 * (140 - \textit{vârsta}) * \textit{greutatea}}{\textit{creatinina}}$$

c) pentru copii (1-20 ani) după nivelul creatininei în mg/ml:

$$\frac{0,48 * \textit{greutatea}}{\textit{creatinina}} * \frac{(\textit{greutatea})^{0,7}}{70}$$

sau după nivelul creatininei în mkmoli:

$$\frac{42,5 * \textit{greutatea}}{\textit{creatinina}} * \frac{(\textit{greutatea})^{0,7}}{70}$$

Cea mai simplă metodă de a corecta regimul de administrare a preparatului constă în determinarea dozelor de întreținere și de atac în raport cu gradul de micșorare a clearanceului renal.

Varianta optimală este micșorarea dozei de întreținere a preparatului.

Utilizarea dozelor reduse contribuie la o obținere mai rapidă a concentrației stabile. Doza de atac se poate de a nu o micșora, ce permite foarte rapid de a crea concentrația terapeutică necesară. Această metodă se potrivește, de exemplu, pentru glicozidele cardiace, antibioticele aminoglicozidice.

Dializa. Până la prescrierea medicamentelor pacienților supuși dializei peritoneale îndelungate sau hemodializei e necesar de consultat literatura specială (în domeniu).

Funcția renală scade cu vârsta; la mulți pacienți de vârstă înaintată viteza filtrării glomerulare e mai mică de 50 ml/min. În acest caz, în urma scăderii masei musculare, nu are loc creșterea concentrației creatininei serice. La prescrierea preparatelor medicamentoase bolnavilor vârstnici, se recomandă de presupus într-o măsură oarecare o agravare nu prea pronunțată a funcției renale.

Remediile medicamentoase, care trebuie de exclus sau de folosit cu precauţie în insuficienţă renală.

Preparatul şi nivelul insuficienţei renale	Acţiuni
1	2
Acarboza (medie sau gravă)	Producătorii recomandă de exclus – informaţia lipseşte
Acebutolol	Diminuarea excreţiei, acumularea metabolitului activ, preparatul micşorează fluxul sanguin renal Dacă clearanceul creatininei < 50 ml/min se indică 50% din doză, dacă < 25 ml/min se indică 25% din doză
Aceclofenac	v. AINS
Acemetacin	v. AINS
Acenocumarol	Contraindicat în insuficienţa renală
Acetat de potasiu	Contraindicat
Acetazolamidă	Acidoză metabolică. De exclus.
Aciclovir (medie, gravă)	Micşorarea dozei; este posibilă mărirea temporară a concentraţiei plasmatice a ureei
Acid acetilsalicilic	În măsura posibilităţilor de exclus.
Acid acetilsalicilic (gravă)	De exclus; reţinerea apei şi sodiului; scăderea funcţiei renale; creşte riscul hemoragiilor gastro-intestinale
Acid clavulanic	v. Co-amoxiclav
Acid etacrinic	Se reduce excreţia renală; se diminuează efectul diuretic; apar efecte toxice, creşte riscul ototoxicităţii. Trebuie majorată doza şi intervalele dintre administrări; în caz de sindrom nefrotoxic, doza trebuie majorată de 2-3 ori. Contraindicat în anurie.
Acid mefenamic	În măsura posibilităţilor de exclus.
Acid nicotinic	Diminuarea clearanceului plasmatic
Acid tiaprofenic	v. AINS
Acid triludronic (medie sau gravă)	De exclus
Acidul olendronic (uşoară)	De exclus dacă viteza filtraţiei glomerulară e mai mică de 35 ml/min

1	2
Acidul mefenamic	v. AINS
Acidul nalidixic (medie)	De exclus; crește riscul de: greață, vomă, „bufeuri", fotosensibilitate nu e efectiv din cauza concentrației neadecvate în urină
Acipimox	Micșorarea dozei în dependență de clearanceul plasmatic: 40–80 ml/min. – pînă la 0,25 g/24 h; 20–40 ml/min. – pînă la 0,25 g/24 h peste o zi
Acitretin (ușoară)	De exclus; crește riscul toxicității
Acrivastin	De exclus
AINS (medie sau gravă)	Pe măsura posibilității, de exclus
AINS (ușoară)	Se administrează doze mai mici efective sub controlul funcției renale; se reține Na și H_2O; dereglarea funcției rinichilor poate duce la insuficiența renală; de asemenea se observă dereglări la administrarea locală
Ajmalină	Contraindicat în insuficiența renală
Alfuzosină	Are loc majorarea volumului de distribuție și a clearance-ului general datorită diminuării legării cu proteinele; nu cumulează deoarece este supus biotransformării intense în ficat; nu este necesară corecția regimului de dozare
Allapinin	Contraindicat în insuficiența renală
Alopurinol (gravă)	100 mg/zi, peste o zi
Alopurinol (medie)	100 mg/zi, crește toxicitatea; hiperemia feței
Alprazolam	v. Anxiolitice și hipnotice
Alteplază (medie)	Risc de hiperkaliemie
Altretamină (ușoară)	Nefrotoxic; la dereglarea funcției renale de micșorat doza sau de suspendat administrarea
Amantadină	Micșorarea dozei în dependență de clearanceul creatininei
Amantadină (gravă)	De exclus
Amfotericină (ușoară)	De folosit doar în cazul lipsei unui preparat alternativ; nefrotoxicitatea poate fi scăzută la utilizarea complexelor
Amicacină	Micșorarea dozei în dependență de clearanceul creatininei
Amifostină	Producătorii recomandă excluderea

1	2
Amilorid	Cumulează; crește riscul hiperkaliemiei și a hiponatriemiei. La clearanceul plasmatic mai mic de 30 ml/min. – Contraindicat
Aminoglicozidele (ușoară)	De redus doza; de urmărit concentrațiile plasmatice; nefrotoxic, ototoxic
Amisulprid (gravă)	Producătorii recomandă micșorarea dozei și efectuarea terapiei intermitente
Amisulprid (medie)	Producătorii recomandă scăderea dozei cu 2/3
Amisulprid (ușoară)	Producătorii recomandă micșorarea dozelor de 2 ori
Amlodipină	Nu este necesară corecția dozei
Amoxicilină	Micșorarea dozei în dependență de clearanceul creatininei. Mai frecvent apare hiperemia feței
Amoxicilină/clavulanat	Este necesar de micșorat doza în dependență de clearanceul creatininei
Ampicilină	Micșorarea dozei în dependență de clearanceul creatininei. Mai frecvent apare hiperemia feței
Analgezicele	v. Acidul acetilsalicilic; AINS și analgezicele opioide
Analgezicele opioide (moderată, gravă)	Excluderea sau scăderea dozei; intensificarea și prelungirea efectului; mărirea sensibilității SNC
Anastrazol (medie, gravă)	De exclus; informația lipsește
Anxiolitice și hipnotice (gravă)	De început cu doze mici; crește sensibilitatea țesutului cerebral
Atenolol	Se reduce excreția renală; crește concentrația plasmatică a preparatului; preparatul reduce circulația renală. Necesită micșorarea dozei în dependență de clearanceul plasmatic (CP): CP mai mare de 35 ml/min – 100 mg/24 h; CP15–35 ml/min – 50 mg/24 h; CP mai mic 15 ml/min – 25 mg/24 h
Atovaquionă	Producătorii recomandă utilizarea precaută – este necesară supravegherea minuțioasă
Auranofină	v. Preparatele de aur
Aurotiomalat	v. Preparatele de aur
Aurotiomalat de sodiu	v. Preparatele de aur

1	2
Azametoniu bromură	Nu este studiată; contraindicat în IR
Azapropazonă	v. AINS
Azatioprină (gravă)	Reducerea dozei
Azitromicină (medie sau gravă)	Informaţia lipseşte
Azlocilină (medie)	Se reduce doza
Aztreonam (medie)	Se reduce doza
Baclofen (uşoară)	De utilizat doze mici (5 mg/zi); se excretă renal
Bambuterol (uşoară)	De scăzut doza
Benazepril	Diminuarea clearanceului plasmatic, majorarea concentraţiei în plasma samguină şi a pericolului hiperpotasemiei Dacă clearanceul creatininei <30 ml/ min, doza iniţială se reduce de 2 ori (5 mg/24 ore)
Bendrofluazid	v. Diureticele tiazidice
Benorilat	v. Acidul acetilsalicilic
Benperidol	v. Remediile antipsihotice
Benzilpenicilină (gravă)	Doza nictemerală maximală 6 g; neurotoxic – doze mari pot provoca convulsii
Benzodiazepinele	v. Anxioliticele şi hipnoticele
Betanidin	v. Simpatoliticele
Betaxolol	Se reduce excreţia renală; creşte concentraţia plasmatică a preparatului în sînge; se reduce circulaţia renală. În IR doza remediului medicamentos constituie 5 mg/24h
β-adrenoblocantele (gravă)	Se începe cu doze mici; concentraţii plasmatice mai mari la administrarea perorală; pot reduce circulaţia renală şi afecta funcţia rinichilor, în afectarea lor gravă, producătorii recomandă de exclus celiprololul şi sotalolul
β-adrenoblocantele (medie)	Acetobutolol – de iniţiat cu doze mici (se acumulează un metabolit activ); se reduc dozele la atenolol, nadolol, pindolol, sotalol (toate se excretă în stare neschimbată)
Bezafibrat	Agravarea dereglării funcţiei renale. Micşorarea dozei. Contraindicat în IR
Bicarbonat	v. Hidrocarbonatul de sodiu

1	2
Bisoprolol	Cumulează; crește concentrația plasmatică a preparatului în sînge; preparatul reduce circulația renală. A se administra doză nu mai mare de 10 mg/24 h
Biscumacetat de etil	Contraindicat în insuficiența renală
Bleomicină (moderată)	De redus doza
Bretiliu tosilat	Diminuarea excreției renale. Majorarea $T_{½}$ de 2–2,5 ori (de la 7–9 la 16 h). Micșorarea dozei. Dacă clearanceul creatininei este 40–90 ml/min, viteza infuziei nu trebuie să depășească10–40 mg/h, dacă clearanceul creatininei 10–40 ml/min – 2–10 mg/h, dacă clearanceul creatininei 1–10 ml/min – 0,6–2 mg/h. Contraindicat în IR gravă
Bromazepam	v. Anxioliticele și hipnoticele
Bromură de azametoniu	Contraindicat în insuficiența renală
Bumetanid	În ascită pe fonul sindromului nefrotoxic se reduce procesul de absorbție; eficacitatea preparatului se reduce. În IR se încetinește excreția renală; crește $T_{1/2}$; apar efecte toxice. Doza trebuie majorată de 2–3 ori. Contraindicat în anurie
Buprenorfin	v. Analgezicele opioide
Calcitonină (medie)	De redus doza
Canamicină	Micșorarea dozei, deoarece crește concentrația plasmatică a preparatului în sînge și concomitent și riscul apariției reacțiilor adverse
Candesartan	Crește $T_{1/2}$ cu 40%. La clearance plasmatic mai mic de 30 ml/min doza trebuie redusă de 2 ori. Contraindicat în IR
Capreomicină (ușoară)	De redus doza; nefrotoxic, ototoxic
Captopril	Se majorează $T_{1/2}$ de la 3 h la 3,5–32 h; cumulează; crește concentrația plasmatică a preparatului în sînge și riscul hiperkaliemiei. A se administra doza inițială nu mai mare de 12,5–25 mg/24 h; micșorarea dozei în dependență de clearance plasmatic
Carbamazepină	Producătorii recomandă administrarea cu precauție

1	2
Carbenoxolonă (medie)	De exclus; reține apa
Carboplatină	v. Cisplatina
Cefaclor	Micşorarea dozei
Cefadroxil (medie)	De redus doza
Cefalexină (gravă)	Doza maximală 500 mg/24 ore
Cefamandol (uşoară)	De redus doza
Cefazolină (uşoară)	De redus doza
Cefepim	Micşorarea dozei
Cefiximă (medie)	De redus doza
Cefodizimă (medie)	De redus doza
Cefotaximă (gravă)	½ din doză
Cefotetan	Micşorarea dozei
Cefoxitin	Micşorarea dozei
Cefpiromă (medie sau gravă)	La început doza obişnuită, apoi se administrează ¼ din doză
Cefpiromă (uşoară)	La început doza obişnuită, apoi de redus doza în jumătate
Cefpodoximă (medie)	De redus doza
Cefradin	Micşorarea dozei.
Cefradină (uşoară)	De redus doza
Ceftazidimă (uşoară)	De redus doza
Ceftibutenă (uşoară)	De redus doza
Ceftriaxon	Micşorarea dozei, monitorizarea strictă a concentației plasmatice a preparatului în sînge în caz de asociere a insuficienței hepatice cu cea renală
Cefuroximă (medie sau gravă)	De redus doza la administrarea parenterală
Celiprolol	Reducerea excreției renale; creşte concentrația plasmatică a preparatului în sînge; se reduce circulația renală. Contraindicat în IR. Micşorarea dozei la clearance plasmatic mai mic de 30 ml/min.
Celulozo-fosfat de sodiu (gravă)	De exclus
Celulozo-fosfat de sodiu (uşoară sau medie)	De scăzut doza

1	2
Cerivastatină (uşoară sau medie)	Doza maximă 200 mcg/24 ore
Certoparină	v. Heparina
Cetirizină (medie)	De redus doza cu ½
Chinidină	Este posibilă cumularea; micşorarea dozei.
Ciclofosfamidă (medie)	De redus doza
Ciclopentiazidă	v. Diureticele tiazidice
Cicloserină (gravă)	De exclus
Cicloserină (uşoară sau medie)	De redus doza
Cidofovir (uşoară)	De exclus; nefrotoxic
Cilazapril	Creşte concentraţia plasmatică a preparatului în sînge şi riscul hiperkaliemiei. A se administra doza iniţială mai mică de 0,5 mg/24 h şi în dependenţă de clearance plasmatic se va micşora
Cimetidină (gravă)	400 mg/24 ore
Cimetidină (uşoară)	600-800 mg/24 ore; uneori riscul confuziei mintale
Cinoxacină (uşoară)	Doza maximă 500 mg/24 ore
Cinoxacină (medie)	De exclus
Ciprofibrat	Se majorează $T_{1/2}$. Doza nu trebuie să depăşească 100 mg/24 h peste o zi. Contraindicat în IR acută
Ciprofloxacină (medie)	De administrat ½ din doză
Cisapridă (medie)	De administrat ½ din doză
Cisplatină (uşoară)	Pe măsura posibilităţii de exclus; nefrotoxic şi neurotoxic
Citalopram (medie sau gravă)	Informaţia lipseşte
Citraţii	Absorbţia aluminiului din sărurile lui este mărită de citraţii ce se conţin în multe preparate „carbogazoase" (de exemplu analgezicele „carbogazoase")
Cladribină	Se recomandă control riguros
Claritromicină (medie sau gravă)	Se administrează ½ din doză

1	2
Clobazam	v. Anxioliticele şi sedativele
Clodronat sodic (gravă)	De exclus
Clodronat sodic (medie sau uşoară)	De administrat jumătate din doză şi de urmărit concentraţia plasmatică a creatininei
Clofibrat	Se reduce legarea cu proteinele. Înrăutăţirea dereglării funcţiei renale, miopatie. Necesită micşorarea dozei
Clofibrat (gravă)	De exclus
Clonidină	Diminuarea excreţiei renale a preparatului; majorarea percolului acţiunii toxice a preparatului; creşte $T_{½}$ de la 12-14 h la 41 h; necesită micşorarea dozei
Clopamid	Încetinirea excreţiei renale. Contraindicat în IR.
Cloralhidrat	v. Anxioliticele şi hipnoticele
Cloramfenicol (gravă)	De exclus, dacă există un preparat alternativ, inhibiţia hemopoiezei dependentă de doză
Clorazepat	v. Anxioliticele şi hipnoticele
Clordiazepoxid	v. Anxioliticele şi hipnoticele
Clormetiazol	v. Anxioliticele şi hipnoticele
Clorochină (uşoară sau medie)	De redus doza
Clorochină (gravă)	De exclus
Clorotiazidă	v. Diureticele tiazidice
Clorpromazină	v. Antipsihoticele
Clorpropamidă (uşoară)	De exclus; tolbutamida şi gliquidona – posibil preparate de alternativă
Clortalidon	Se majorează $T_{1/2}$. Contraindicat în IR acută
Clortetraciclin	v. Tetraciclinele
Clorură de potasiu	Contraindicat
Clozapină (uşoară sau medie)	Doza iniţială 12,5 mg/24 ore, se măreşte treptat
Clozapină (gravă)	De exclus
Co-amoxioclav (medie sau gravă)	De redus doza
Codeină	De exclus preparatul sau de micşorat doza
Colchicină (gravă)	De exclus sau de redus doza dacă nu-i alternativă

1	2
Colestipol	Majorarea pericolului dezvoltării acidozei hipercloremice
Colestiramină	Majorarea pericolului dezvoltării acidozei hipercloremice
Colistină (uşoară)	De redus doza; nefrotoxic, neurotoxic
Co-trimoxazol (medie)	De redus doza, înrăutăţirea funcţiei renale; „bufeuri" şi dereglări hematologice
Quetiapină	Producătorii recomandă doza iniţială 25 mg/24 ore crescând, în fiecare zi cu 25-50 mg
Dacarbazină (gravă)	De exclus
Dacarbazina (uşoară sau moderată)	Posibil va fi necesar de scăzut doza
Dalteparină sodică	În IR excreţia este diminuată.
Dehidrocodeină	v. Analgezicele opioide
Demeclociclină	v. Tetraciclinele
De-nol (gravă)	De exclus
Desfluran (moderată)	De redus doza
Desmopresină	Efectul antidiuretic poate fi micşorat
Dextrometorfan	Micşorarea dozei în dependenţă de clearanceul creatininei, în măsura posibilităţilor de exclus
Dextromoramidă	v. Analgezicele opioide
Dextropropoxifen	v. Analgezicele opioide
Diamorfină	v. Analgezicele opioide
Diazepam	v. Anxiolitice şi hipnotice
Diazoxid	Se reduce legarea cu proteinele; se majorează $T_{1/2}$ (în anurie de la 20-36 h la 20-53 h); se amplifică efectul hipotensiv. Necesită micşorarea dozei.
Diazoxid (gravă)	75-100 mg i/v
Diclofenac	În măsura posibilităţilor de exclus
Didanozină (uşoară sau medie)	De redus doza; se elimină prin rinichi
Difenoxilat	v. Analgezicele opioide
Diflunisal	v. AINS

1	2
Digitoxină	Excreția renală se reduce pînă la 3%; $T_{1/2}$ rămîne neschimbată. În IR gravă a se administra doza maximă 100 mg/24 h
Digoxină	Micșorarea volumului de distribuție și a excreției Este necesar de redus doza: dacă clearance-ul creatininei constituie 50 – 79 ml/min, se indică administrarea 0,25 mg/24 ore, 26 – 49 ml/min – 0,1875 mg/24 ore, 10 – 25 ml/min – 0,125 mg/24 ore sau dacă clearanceul creatininei constituie 50 ml/min doza se micșorează pînă la 75 %, 20 – 50 ml/min – pînă la 50 %, 5 – 10 ml/min – pînă la 25 – 30 % din doza obișnuită
Dihidrostreptomicină	Micșorarea dozei în dependență de clearance-ul creatininei.
Diltiazem	Nu influențează sau poate fi reducerea clearanceului renal fără majorarea esențială a $T_{1/2}$. Necesită micșorarea dozei
Dimenhidrinat (gravă)	Producătorul previne riscul cumulației preparatului
Dipipanon	v. Analgezicele opioide
Dipiridamol	Contraindicat în insuficiența renală
Disopiramid (gravă)	150 mg la fiecare 24 h
Disopiramid (medie)	100 mg la fiecare 12 h
Disopiramid (ușoară)	100 mg la fiecare 8 h sau 150 mg la 12 h
Diuretice economisitoare de K^+ (medie)	De exclus
Diureticele economisi-toare de K^+ (ușoară)	De verificat concentrația K^+ în plasmă; risc crescut de hiperkaliemie în insuficiență renală; amiloridul se elimină prin rinichi sub formă neschimbată
Diureticele tiazidice (medie)	De exclus; sunt neefective (eficacitatea metolazonului nu se modifică, dar apare riscul efectului diuretic excesiv)
Domperidon(gravă)	De scăzut doza cu 30-50%
Doxazosină	Nu este necesară corecția regimului de dozare

1	2
Doxiciclină	Micşorarea dozei în dependenţă de clearanceul creatininei
Droperidol	v. Remediile antipsihotice
Efedrină (gravă)	De exclus; creşte riscul toxicităţii faţă de SNC
Enalapril	Excreţia preparatului se încetineşte direct proporţional cu valorile clearanceului plasmatic; la clearance plasmatic mai mic de 10 ml/min – preparatul cumulează. Creşte concentraţia plasmatică a preparatului în sînge şi riscul hiperkaliemiei. Doza iniţială nu trebuie să depăşească 2,5–5 mg/24 h, care se va ajusta în dependenţă de clearance
Encainidă	Dacă clearanceul creatininei < 20 ml/min doza iniţială trebiue să fie ≤ 25 mg/ 24 ore, contraindicat în anurie
Enfluran (gravă)	De exclus
Enoxaparină sodică	Majorarea $T_{½}$ de la 4 la 6 – 7 ore Este necesară corecţia dozei
Eprosartan	Micşorarea excreţiei renale de la 10% la 0,28%, a clearanceului de la 39,16-27,07 ml/min pînă la 2,16–0,57 ml/min; C_{max} creşte de la 590-318 ng/ml la 808-202 ng/ml; AUC – de la 2961 ng · h/ml; legarea cu proteinele se reduce de 2 ori. Micşorarea dozei. Contraindicat în IR gravă
Ergometrină (gravă)	Producătorii recomandă excluderea
Ergotamină (medie)	De exclus; greaţă, vomă; risc de înrăutăţire a circulaţiei renale
Eritromicină	Doza maximă nictimerală 1,5 g. Ototoxic
Esmolol	În IR concentraţia plasmatică a preparatului în sînge creşte, se majorează $T_{1/2}$ de 10 ori. Necesită micşorarea dozei. În IR gravă este contraindicat
Etacizină	Contraindicat
Etambutol	Micşorarea dozei. Afectarea nervului optic
Etodolac	v. AINS

1	2
Etofibrat	Dacă concentrația creatininei constituie16–25 g/l se indică 0,5 g/24 ore, >25 g/l – 0,5 g peste o zi, contraindicat în insuficiența renală gravă
Etopozidă (ușoară)	De redus doza
Famiciclovir (ușoară sau medie)	De redus doza
Famotidină (gravă)	De redus doza
Felodipină	Nu este necesară corecția dozei
Fenazocină	v. Analgazicele opioide
Fenbufenă	v. AINS
Fenilbutazonă	v. AINS
Fenindionă	Contraindicat în insuficiența renală
Fenobarbital (gravă)	De exclus dozele mari
Fenofibrat (ușoară)	67 mg de 2 ori/zi
Fenofibrat (gravă)	De exclus
Fenofibrat (medie)	67 mg/24 ore
Fenoperidină	v. Analgazicele opioide
Fenoprofenă	v. AINS
Fenotiazinele	v. Antipsihoticele
Fentanil	v. Analgazicele opioide
Fentolamină	Cu precauție
Flecainidă	Încetinirea eliminării renale a preparatului; se majorează $T_{1/2}$. Este necesară majorarea intervalelor dintre administrări pînă la 4 zile și micșorarea dozei. Doza inițială nu trebuie să depășească 100 mg/24 h
Flucitozină (ușoară)	De redus doza
Flucloxacilină (gravă)	De redus doza
Fluconazol (ușoară)	De redus doza sau de mărit intervalul dintre prize
Fludarabină (ușoară)	De redus doza și se urmărește efectul
Flufenazină	v. Remediile antipsihotice
Flunitrazepam	v. Anxioliticele și hipnoticele
Fluoxetină (medie sau ușoară)	De redus doza (se administrează peste o zi)
Fluoxetină (gravă)	De exclus
Flupentixol	v. Remediile antipsihotice

1	2
Flurazepam	v. Anxioliticele şi hipnoticele
Flurbiprofena	v. AINS
Fluvastatină	Contraindicat în insuficienţa renală gravă
Fluvoxamină (medie)	Se începe cu doze mici
Folcodină	v. Analgezicele opioide
Foscarnet (uşoară)	De redus doza
Fosinopril	Nu necesită corecţia regimului de dozare. Contraindicat în IR asociată cu IH
Furosemid	În ascită pe fonul sindromului nefrotic se dereglează procesul de absorbţie. La pacienţii cu IR cronică – biodisponibilitatea se reduce de la 60-70% la 43–46%; excreţia cu urina şi clearanceul plasmatic se reduc de la 0,5–1h la 11–20 h; se diminuează efectul diuretic, ceea ce necesită majorarea dozei de 3 ori. Se amplifică efectul toxic, creşte riscul ototoxicităţii. Contraindicat în anurie
Gabapentină (uşoară)	De redus doza
Gallamină (moderată)	De exclus (paralizie de durată lungă)
Ganciclovir (uşoară)	De redus doza
Gemcitabină (uşoară)	De supravegheat funcţia renală
Gemfibrozil	Se reduce clearanceul plasmatic, cumulează. Necesită micşorarea dozei. Contraindicat în IR gravă
Gemfibrozil (gravă)	De început cu 900 mg/24 ore
Gentamicină	v. Aminoglicozidele
Glibenclamidă (gravă)	De exclus; creşte riscul hipoglicemiei îndelungate
Gliclazidă (gravă)	De început cu doze mici; creşte riscul hipoglicemiei
Glimeperidă (gravă)	Producătorii recomandă de exclus
Glipizidă (gravă)	De început cu doze mici; creşte riscul hipoglicemiei
Gliquidonă (gravă)	Poate fi necesar de redus doza; creşte riscul hipoglicemiei
Guanetidină	Creşte riscul efectelor adverse (hipotensiune arterială), diminuarea fluxului sanguin renal. Contraindicat în IR

1	2
Guanfacină	Diminuarea excreției renale a preparatului; micșorarea dozei
Haloperidol	v. Remediile antipsihotice
Heparină	Crește riscul dezvoltării hemoragiei. Contraindicat în anurie
Hestrinonă (gravă)	De exclus
Hetastarch (gravă)	De exclus, se elimină renal
Hexametoniu benzosulfonat	Contraindicat în insuficiența renală
Hexamină (ușoară)	De exclus; neefectiv
Hidralazină	$T_{1/2}$ crește de la 2,2–2,3 h pînă la 16 h; cumulează; efectul hipotensiv se amplifică. Trebuie micșorată doza unică și majorarea intervalelor dintre administrări. Contraindicat în IR progresivă
Hidrocarbonat de natriu	De exclus. Rol important în câteva boli de rinichi
Hidroclortiazidă	Cumulează; se majorează $T_{1/2}$; la clearance mai mic de 30 ml/min preparatul este neefectiv; poate provoca azotemii
Hidroflumetiazidă	v. Diureticele tiazidice
Hidromorfona	v. Analgezice opioide
Hidroxiclorochină (gravă)	De exclus
Hidroxiclorochină (ușoară sau moderată)	De scăzut doza la administrarea îndelungată
Hinapril	v. IEC
Hipnoticele	v. Anxioliticele și hipnoticele
Ibuprofen	În măsura posibilităților de exclus.
Idarubicină (ușoară)	De redus doza
Ifosfamidă (medie)	De redus doza
Indapamidă	Se reduce acțiunea diuretică a preparatului. În IR gravă se intensifică azotemia; cumulează. Contraindicat în IR gravă
Indometacină	v. AINS

1	2
Inhibitorii enzimei de conversie (IEC) (uşoară sau medie)	De utilizat precaut şi de urmărit efectul; hiperkaliemia şi alte reacţii adverse se dezvoltă mai des. Dozele iniţiale: captopril 12,5 mg 2 ori/zi, cilazapril 500 mg 1dată/zi, enalapril 2,5 mg 1 dată/zi; perindopril 2 mg 1 dată/zi (2 mg/24 ore peste o zi în formă medie), chinapril 2 mg 1 dată pe zi, ramipril – 1,25 mg/zi
Inosină (uşoară)	De exclus; se metabolizează în acid uric
Insulină (gravă)	Poate fi necesară scăderea dozei; scade necesitatea în insulină; răspunsul compensator la hipoglicemie se deregleazā
Interferon α (gravă)	De exclus
Interferon β	Informaţia lipseşte, se recomandă control riguros
Irinotecan	Informaţia lipseşte
Isradipină	Posibil micşorarea clearanceului şi majorarea moderată $T_{½}$ Poate fi necesară micşorarea dozei (doza iniţială nu trebiue să depăşească 2,5 mg/24 ore)
Itraconazol	Biodisponibilitatea posibil scade, se urmăreşte concentraţia plasmatică
Izoniazidă	Micşorarea dozei în dependenţă de clearanceul creatininei
Izoniazidă (gravă)	Doza maximă 200 mg/24 h; neuropatie periferică
Izosorbid dinitrat	Cu precauţie
Izosorbid mononitrat	Cu precauţie
Izotretinoină (uşoară)	De exclus; creşte riscul toxicităţii
Ketoprofen	În măsura posibilităţilor de exclus
Ketorolac	v. AINS
Lamivudină (uşoară)	De redus doza
Lamotrigină (medie sau gravă)	Metaboliţii pot să cumuleze
Lanatozida C	De redus doza dacă clearanceul creatininei constituie 50–80 ml/min – pînă la 50 %, <10 ml/min – pînă la 25 % din doza obişnuită
Lepirudină (uşoară sau medie)	Producătorul recomandă doza iniţială micşorată cu 50%, celelalte doze cu 50–85%

1	2
Lepirudină (gravă)	De exclus sau de întrerupt administrarea
Lercanidipină (gravă)	De exclus
Levocarbastină (gravă)	Producătorii recomandă excluderea
Levofloxacină (medie, gravă)	De scăzut doza
Levofloxacină (uşoară)	Doza iniţială obişnuită, apoi se reduce în jumătate
Lidocaină	Este posibilă cumularea metaboliţilor De redus doza de 2 ori, contraindicat în insuficienţa renală gravă
Limeciclină	v. Tetraciclinele
Lisinopril	Cumulează; creşte concentraţia plasmatică a preparatului în sînge şi riscul hiperkaliemiei. Necesită micşorarea dozei de 2 ori
Litiu (medie)	De exclus
Litiu (uşoară)	După posibilitate de exclus sau de redus doza, de cercetat concentraţiile plasmatice
Lizinopril	v. Inhibitorii enzimei de conversie (IEC)
Loprazolam	v. Anxioliticele şi hipnoticele
Lorazepam,	v. Anxioliticele şi hipnoticele
Lormetazepam	v. Anxioliticele şi hipnoticele
Losartan	AUC creşte cu 50%; clearanceul plasmatic se reduce; cumulează. Doza iniţială trebuie redusă de 2 ori
Lovastatină	În insuficienţa renală concentraţia creşte de 2 ori Dacă clearanceul creatininei <30 ml/min doza nu trebuie să depăşească 20 mg/24 ore
Loxapină	v. Antipsihoticele
Magneziu (sărurile)	Se exclude sau se reduce doza; creşte riscul toxicităţii; mixtura magneziu carbonat şi trisilicat de asemenea conţin cantităţi mari de sodiu
Magneziu sulfat	Încetinirea eliminării; necesită micşorarea dozei. Contraindicat în IR gravă
Mefruzidă	v. Diureticele tiazidice
Melfalan (gravă)	De exclus administrarea i/v în doze mari

1	2
Melfalan (medie)	De redus doza
Meloxicam	v. AINS
Meprobamat	v. Anxioliticele şi sedativele
Meptazinol	v. Analgezicele
Mercaptopurină (medie)	De redus doza
Meropenem (gravă)	½ din doză la fiecare 24 h
Meropenem (medie)	½ din doză la fiecare 12 h
Meropenem (uşoară)	De mărit intervalul dintre administrări până la 12 ore
Mesalazină (uşoară)	De exclus (nefrotoxic)
Metadonă	v. Analgezicele
Metformină (uşoară)	De exclus; creşte riscul acidozei acidolactice
Metildopa	Se reduce excreţia cu urina de la 90 la 50%. $T_{1/2}$ în prima fază creşte de la 2 la 3,5 h; se intensifică efectul hipotensiv şi sedativ. Necesită micşorarea dozei. Contraindicat în IR gravă
Metocarbamol (uşoară)	De exclus; creşte concentraţia plasmatică a ureii şi acidoză în urma prezenţii solvenţilor în formă injectabilă
Metoclopramidă (gravă)	De exclus sau de micşorat doza; creşte riscul dereglărilor extrapiramidale
Metolazonă	v. Diureticele tiazidice
Metoprolol	Nu influenţează. Nu necesită corecţia regimului de dozare.
Metotrexat (medie)	De exclus
Metotrexat (uşoară)	De redus doza; cumulează; nefrotoxic
Metotrimeprazină	v. Remediile antipsihotice
Mexiletină	Majorarea $T_{½}$ de la 10 – 12 ore la 13,4 ore (dacă clearanceul creatininei constituie 11– 40 ml/min) şi la 15,7 ore (dacă clearanceul creatininei <10 ml/min) Doza iniţială nu trebuie să depăşească 600 mg/ 24 ore
Midazolam	v. Anxioliticele şi hipnoticele
Milrinonă (uşoară)	De redus doza; controlul răspunsului
Minociclină	v. Tetraciclinele
Mivacuriu (gravă)	De redus doza; paralizie îndelungată

1	2
Modafenil (gravă)	De redus doza la ½
Moexipril	Majorarea $T_{½}$, majorarea concentrației în plasma sanguină și a pericolului hiperpotasemiei Dacă clearanceul creatininei <40 ml/min, doza inițială nu trebuie să depășească 3,75 mg/24 ore, contraindicat în insuficiența renală gravă
Molsidomină	Nu este necesară corecția dozei
Moracizină	Diminuarea excreției cu urina, majorarea $T_{½}$ De redus doza pînă la 600 mg/24 ore sau mai puțin (dacă clearanceul creatininei ≤ 10 ml/min este necesar de redus doza cu 50 – 75 %), contraindicat în insuficiența renală gravă
Morfină	v. Analgezicele opioide
Moxifloxacină	Este necesar de ajustat doza în concordanță cu clearanceul creatininei
Moxonidina	C_{max} crește; $T_{1/2}$ se majorează. Doza unică nu trebuie să depășească 0,2 mg; doza nictimerală – 0,4 mg. La clearance mai mic de 30 ml/min – contraindicat
Nabumetonă	v. AINS
Nadolol	$T_{1/2}$ se majorează de la 10-24 h la 16-27 h, iar în unele cazuri grave pînă la 144 h; crește concentrația plasmatică. Preparatul reduce circulația renală. Necesită majorarea intervalului dintre administrări la clearance de 31-50 ml/min – pînă la 36 h; 10-30 ml/min – pînă la 48 h; 10 ml/min – pînă la 60 h
Nalbufină	v. Analgezicele opioide
Naproxen	În măsura posibilităților de exclus
Naratriptan (gravă)	De exclus
Naratriptan (medie)	Doza maximă în 24 h-25 mg
Nefazodonă (gravă)	De redus doza
Nelfinavir	Informația lipsește – producătorul recomandă administrarea cu precauție
Neomicină (ușoară)	De exclus, ototoxic, nefrotoxic
Neostigmină (medie)	Poate fi necesară reducerea dozei

1	2
Netilmicină	Ajustarea dozei în dependență de clearanceul creatininic
Nevirapină	Informația lipsește – producătorul recomandă de exclus
Nicardipină	Are loc reducerea clearanceului și majorarea moderată a $T_{1/2}$; poate fi necesară micșorarea dozei
Nicotină (gravă)	Se poate deregla clearanceul nicotinei sau metabolismul ei; de scăzut doza
Nifedipină	Este posibilă diminuarea clearanceului fără majorarea importantă a $T_{1/2}$
Nimodipină	Diminuarea excreției preparatului. În insuficiența renală (clearanceul creatininei <20 ml/min) este contraindicat
Nitrazepam	v. Anxioliticele și hipnoticele
Nitrendipină	Nu este necesară corecția dozei
Nitrofurantoină (ușoară)	De exclus, neuropatie periferică; este neefectiv din cauza concentrației neadecvate în urină
Nitroglicerină	Cu precauție
Nitropress (medie)	De exclus administrarea îndelungată
Nitroprusiat de natriu	Se reduce excreția metaboliților; crește $T_{1/2}$ de 2-3 ori. Contraindicat
Nizatidină (medie)	De administrat ¼ din doză
Nizatidină (ușoară)	De administrat ½ din doză
Norfloxacină	A administra ½ doză terapeutică
Norfloxacină (gravă)	De administrat ½ din doză
Ofloxacină	Ajustarea dozei în dependență de clearanceul creatininic
Ofloxacină (medie)	Inițial doză obișnuită, apoi 100 mg/24 h
Ofloxacină (ușoară)	Inițial doză obișnuită, apoi jumătate din doză
Olanzapină	Se recomandă doza inițială de 5 mg/24 h
Olsalazină (ușoară)	Producătorii recomandă de exclus în insuficiența renală gravă
Oubain (strofantina G)	De redus doza
Oxazepam	v. Anxioliticele și hipnoticele
Oxipertină	v. Remediile antipsihotice

1	2
Oxitetraciclină	v. Tetraciclinele
Oxpentifilină (uşoară)	De redus doza cu 30–50% când clearanceul creatininei e mai mic de 30 ml/min
Oxprenolol	v. β-adrenoblocantele
Pamidronat sodic (medie sau gravă)	Viteza maximală a infuziei 20 mg/oră
Pancuroniu (gravă)	Prelungirea efectului
Paroxetină (medie)	Iniţial doza obişnuită, la necesitate – mărirea neînsemnată
Pefloxacin	Este necesar de ajustat doza în concordanţă cu clearanceul creatininei
Penicilamină (uşoară)	După posibilitate de redus doza sau se exclude; nefrotoxic
Pentamidină (uşoară)	De redus doza
Pentazocină	v. Analgezicele opioide
Perfenazină	v. Remediile antipsihotice
Periciazină	v. Remediile antipsihotice
Perindopril	Creşte concentraţia plasmatică a preparatului în sînge şi riscul hiperkaliemiei. Doza iniţială nu mai mare de 2 mg/24 h la clearance de 30–60 ml/min. În dependenţă de aceasta se va reduce doza
Petidină	v. Analgezicele opioide
Pimozid	v. Remediile antipsihotice
Pindolol	Se reduce excreţia cu urina de la 35–50% la 15%; $T_{1/2}$ se majorează nesemnificativ; creşte concentraţia plasmatică a preparatului; se reduce circulaţia renală. Necesită micşorarea dozei
Piperacilină (maturi, gravă)	Doza max. 8 gr/24 h la nivelul clearanceului creatininei < 20 ml/min
Piperacilină (maturi, uşoară)	Doza max. 16 gr/24 h, când clearanceul creatininei 40–80 ml/min
Piperacilină (maturi, uşoară)	Doza max. 12 gr/24 h, când clearanceul creatininei e 20–40 ml/min
Piperacilină (copii de la o lună până la 12 ani; medie sau gravă)	De redus doza

1	2
Piperazină (gravă)	De redus doza; neurotoxic
Pipotiazidă	v. Remediile antipsihotice
Piracetam (gravă)	De exclus
Piracetam (medie)	De uilizat ¼ din doză
Piracetam (uşoară)	De administrat ½ din doză
Piridostigmină (medie)	De redus doza; se elimină prin rinichi
Piroxicam	v. AINS
Pivampicillin (gravă)	De redus doza; frecvent apar „bufeuri"
Politiazidă	v. Diureticele tiazidice
Pravastatină	Concentraţia plasmatică a preparatului în sînge creşte semnificativ. Necesită administrarea de doze iniţiale minime. Contraindicat în IR gravă
Prazosină	$T_{1/2}$ se majorează. Necesită micşorarea dozei. Doza iniţială 0,5 g/24 h; a mări doza cu precauţie
Preparatele de aur (uşoară)	Se exclud; nefrotoxice
Primidonă (gravă)	De exclus dozele mari
Probenecid (medie)	De exclus; neefectiv şi creşte toxicitatea
Procainamidă	$T_{1/2}$ se majorează de la 2,5–4,5 h pînă la 11–20 h; este posibilă cumularea metabolitului activ. Necesită micşorarea dozei şi majorarea intervalelor dintre administrări. Contraindicat în IR gravă
Procarbazină (medie)	De redus doza
Proclorperazină	v. Remediile antipsihotice
Proguanil (gravă)	50 mg o dată/ săptămână; creşte riscul dereglării hemopoiezei
Proguanil (medie)	50 mg peste o zi
Proguanil (uşoară)	100 mg o dată/zi
Promazină	v. Remediile antipsihotice
Propafenonă	Dacă clearanceul creatininei < 10 ml/ min doza iniţială trebiue redusă cu 50%, contraindicat în anurie
Propiltiouracil (gravă)	De redus doza cu 50%
Propiltiouracil (uşoară sau medie)	De redus doza cu 25%
Propranolol	v. β-adrenoblocantele

1	2
Providon-iodin (gravă)	Se exclude aplicarea îndelungată pe suprafața mucoaselor inflamate sau afectate
Pseudoefedrină (gravă)	De exclus, crește toxicitatea către SNC
Raltitrexed (medie sau gravă)	De exclus
Raltitrexed (ușoară)	De redus doza și de mărit intervalul între prize
Ramipril	Se reduce excreția cu urina; cumulează; crește concentrația plasmatică a preparatului în sînge și riscul hiperkaliemiei
Ranitidin bismut citrat(gravă)	De exclus
Ranitidină (gravă)	Se administrează ½ din doză; uneori apare riscul confuziei mintale
Riboxetină	Doza inițială 2 mg/24 ore; de mărit doza de suportare; se mărește cu prudență
Remediile antipsihotice (gravă)	De început cu doze mici; crește sensibilitatea țesutului cerebral; v. Amisulpirid, Clozapină, Olanzapină, Cvetiapină, Risperidonă, Sulpirid
Reviparină sodică	Cu precauție
Rezerpină	Majorarea pericolului efectelor adverse (hipotensiune arterială), diminuarea fluxului sanguin renal. Contraindicate în insuficiența renală
Rifabutină	A administra ½ doză terapeutică
Rilmenidină	Dacă clearanceul creatininei constituie 15 ml/min, $T_{½}$ Se mărește de la 8 ore pînă la 25 ore. Contraindicat dacă clearanceul creatininei <15 ml/ min
Riluzol	Se exclude; informația lipsește
Risperidonă	Doza inițială 500 mkg/2 ori zi, mărind-o cu 500 mkg 2 ori pe zi până la 1–2 mg/2 ori zi
Rivastigmină	Se administrează cu precauție
Rocuroniu (medie)	De redus doza; efectul se prelungește
Ropinerol (gravă)	De exclus

1	2
Saquinavir (gravă)	Posibil va fi necesară corecția dozelor
Salicilații	v. Acidul acetilsalicilic
Sărurile de Al (gravă)	Al poate să se absoarbă și să se cumuleze
Sărurile de potasiu (medie)	Risc major de hiperkaliemie
Sărurile de sodiu (gravă)	De exclus
Sertralină	Producătorii recomandă utilizarea cu precauție
Simpatoliticele (medie sau gravă)	De exclus; crește riscul de hipotensiune ortostatică; se micșorează fluxul renal
Simvastatină	Nu influențează. Doza inițială de la 5 mg/24 h pînă la 10 mg/24 h
Sodiu etidronat (medie)	De exclus
Sodiu etidronat (ușoară)	Doza maximă 1,5 mkg/kg; se elimină prin rinichi
Sotalol	Încetinirea eliminării preparatului cu urina; crește concentrația plasmatică a preparatului în sînge; se reduce circulația renală. Necesită micșorarea dozei.
Sparfloxacin	Este necesar de ajustat doza în concordanță cu clearanceul creatininei
Spirapril	Majorarea concentrației în plasma samguină și a pericolului hiperpotasemiei Dacă clearanceul creatininei <20 ml/min se indică 3 mg/24 ore, contraindicat în insuficiența renală gravă și hemodializă
Spironolactonă	Se majorează $T_{1/2}$; crește riscul hiperkaliemiei. Contraindicat în IR gravă.
Stavudină (gravă)	Informația lipsește
Stavudină (medie)	20 mg 1 dată/zi (15 mg când masa corporală < 60 kg)
Stavudină (ușoară)	20 mg de 2 ori/zi (15 mg când masa corporală < 60 kg)
Streptochinază	Crește pericolul hemoragiilor
Streptomicină	Micșorarea dozei, deoarece crește concentrația plasmatică a preparatului în sînge și concomitent și riscul apariției reacțiilor adverse.
Strofantina G	Micșorarea dozei

1	2
Strofantina K	Cumularea are loc doar la asocierea insuficiențelor hepatice și renale. De redus doza
Sucralfat (gravă)	De exclus; Al^{3+} se reabsoarbe și poate cumula
Sulfadiazină (gravă)	Se exclude; risc mărit de cristalurie
Sulfadimidină	v. Sulfanilamidele
Sulfametoperazină	v. Sulfanilamidele
Sulfanilamidele (medie)	Se administrează cu mult lichid; posibil „bufeuri" și dereglări hematologice; posibil cristalurie
Sulfasalazină (gravă)	Se administrează cu mult lichid; posibil „bufeuri" și dereglări hematologice; posibil cristalurie
Sulfinpirazonă (medie)	De exclus; neefectiv ca uricozuric
Sulfoniluree (derivații)	v. Preparatele în parte
Sulindac	v. AINS
Sulpiridă (medie)	După posibilitate de redus doza, sau de exclus
Teicoplanină	Micșorarea dozei
Telmisartan	Contraindicat în insuficiența renală gravă
Temazepam	v. Anxioliticele și hipnoticele
Tenoxicam	v. AINS
Terazosin	Nu este necesară corecția dozei
Terbinafină (ușoară)	Se administrează ½ din doză
Tetraciclinele (cu excepția de tetraciclină și minociclină) (ușoară)	De exclus; la necesitate se administrează doxiciclină sau minociclină; efect antianabolic, se măresc concentrațiile plasmatice a ureei, înrăutățirea ulterioară a funcției renale
Ticlopidină	Diminuarea excreției renale a preparatului. Micșorarea dozei
Timolol	În IR moderată $T_{1/2}$ nu se modifică.
Tinzaparină (gravă)	Poate fi necesar de redus doza
Tioguanină (medie)	De redus doza
Tioridazină	v. Remediile antipsihotice
Tizanidină (ușoară)	Doza inițială 2 mg 1 dată în zi; inițial se mărește această doză la o singură priză în 24 ore, apoi se mărește frecvența prizelor

1	2
Tobramicină	v. Aminoglicozidele
Tolazamidă (gravă)	Posibil va fi necesar de redus doza; crește riscul hipoglicemiei
Tolbutamidă (gravă)	Posibil va fi necesar de redus doza; crește riscul hipoglicemiei
Topiramat (medie sau gravă)	Va fi necesar de mai mult timp pentru atingerea concentrației plasmatice necesare
Topotecan (gravă)	De exclus
Topotecan (medie)	De redus doza
Torasemidă (medie)	Poate fi necesară majorarea dozei
Tramadol	v. Analgezicele opioide
Trandolapril	La clearance mai mic de 30 ml/min, concentrația plasmatică a preparatului în sînge se majorează; crește riscul hiperkaliemiei. Trebuie micșorată doza pînă la 0,5 mg/24 h
Tretinoina (intern) (ușoară)	De redus doza
Triamteren	Majorarea $T_{½}$ de la 3 la 10 ore, crește pericolul hiperpotasemiei, în insuficiența renală gravă preparatul nu este eficient. Contraindicat
Triclofos	v. Anxioliticele și hipnoticele
Trifluoperazină	v. Antipsihoticele
Trimeprazină (gravă)	De exclus
Trimetoprină (medie)	De redus doza
Tulobuterol (medie sau gravă)	De exclus
Tulobuterol (ușoară)	Poate fi necesară reducerea dozei; se elimină prin rinichi
Urochinază	Contraindicat în insuficiența renală
Valproat (gravă)	Doza se corectează în dependență de concentrația plasmatică a ac. valproic liber
Valproat (ușoară sau moderată)	De scăzut doza
Valproat de sodiu	v. Valproatul
Valsartan	Doza inițială trebuie micșorată de 2 ori, pînă la 40 mg/24 h; la clearance mai mic de 30 ml/min – este contraindicat

1	2
Vancomicină (uşoară)	De exclus administrarea parenterală, dacă e posibil, ototoxic, nefrotoxic
Vecuroniu (gravă)	De scăzut doza; posibil să crească durata blocării
Venlafaxină (gravă)	De exclus
Venlafaxină (moderată)	De micşorat doza de 2 ori
Verapamil	Posibil micşorarea clearanceului şi majorarea moderată $T_{1/2}$. Poate fi necesară micşorarea dozei
Vigabatrină (uşoară)	Se elimină prin rinichi – posibil vor fi nevoie doze mici de susţinere
Warfarină	Contraindicat în insuficienţa renală gravă
Xamoterol (medie)	De redus doza; se elimină prin rinichi
Xipamidă	v. Diureticele tiazidice
Zalcitabină (gravă)	750 mg/ 24 h
Zalcitabină (uşoară, medie)	750 mg la fiecare 12 ore
Zidovudină (uşoară)	Se elimină prin rinichi; creşte riscul toxicităţii
Zopiclonă	v. Anxioliticele şi hipnoticele
Zuclopentixol	v. Remediile antipsihotice

V. MEDICAMENTELE ŞI GRAVIDITATEA

Pentru majoritatea medicilor, a prescrie un medicament femeii însărcinate este echivalent cu o expediţie, efectuată în regiuni neexplorate; explorarea este dificilă şi din cauza „umbrei lăsate de talidomidă". De la catastrofa datorată talidomidei, care a produs la începutul anilor 60 malformaţii esenţiale la unii noi-născuţi în întreaga Europă occidentală, supravegherea, privind medicamentele administrate femeilor însărcinate, s-au intensificat în mod semnificativ. Dar totuşi, din motive etice, tehnice şi financiare, sunt rare cazurile în care medicamentele sunt testate la femeile însărcinate, înaintea comercializării. Informaţia despre efectele, provocate de aceste medicamente este, deci, relativ puţin cunoscută şi evoluează foarte încet.

Informaţiile, privind multe medicamente, includ precauţii nespecifice, de genul „medicamentul poate fi administrat în cursul sarcinii, numai în cazul care beneficiile depăşesc riscurile", chiar dacă este posibil ca beneficiile să nu fi fost confirmate şi riscurile să nu fi fost specificate. De asemenea, este posibil, ca afecţiunea tratată să influenţeze sau să fie influenţată de evoluţia sarcinii.

La ⅓ din nou-născuţi se observă reacţii ca urmări a tratamentului femeilor în graviditate. Consecinţele administrării medicamentelor depind nu numai de felul preparatului, doză şi durata tratamentului, dar şi de termenii graviditäţii. Sunt cunoscute cazurile consecinţelor îndepărtate (tardive) ale utilizării medicamentelor în timpul sarcinii. Rezultatele acţiunii medicamentelor asupra fătului pot fi: avorturile, naşteri premature, sarcini cu termen depăşit, vicii de dezvoltare, moartea intrauterină, hipotrofia intrauterină, sindromul hipotrofic intrauterin, sindromul hemoragic (hipo- şi hipercoagularea, sindromul de coagulare intravasculară diseminată - CID), inhibiţia respiraţiei, dereglarea ritmului cardiac, dereglări neurologice (tremor, convulsii), insuficienţa renală acută, dereglarea funcţiei glandei tiroide, suprarenalelor, tumori în termenii tardivi.

În prezent s-a acumulat o experienţă importantă, care confirmă, că multe preparate pot influenţa negativ dezvoltarea fătului şi nou-născutului. În anumite condiţii orice preparat poate provoca efecte teratogene sau altă acţiune nefavorabilă asupra fătului, deaceea este necesar de modificat strict indicaţiile pentru administrarea medicamentelor femeilor gravide. Un risc mai mare îl prezintă efectele teratogene ale preparatelor, prin care se subînţelege dezvoltarea viciilor ereditare la făt. Medicamentele pot influenţa negativ fătul în diferiţi termeni ai graviditäţii, dar mai multe informaţii sunt primite despre acţiunea preponderentă a lor în perioada organogenezei (18-55-a zi) şi în perioada creşterii şi dezvoltării fătului (mai mult de 56 zile). Aceasta e necesar de a lua în considerare la administrarea medicamentelor femeilor de vârstă fertilă (tab. 1; 2).

Tabelul 1

Clasificarea remediilor medicamentoase embriotoxice

Deosebit de periculoase, contraindicate în timpul sarcinii	**Periculoase, folosirea în timpul sarcinii doar conform indicațiilor vitale**	**Condiționat periculoase, întrebuințarea nedorită în timpul sarcinii**
Aminoglicozidele Ampicilina Androgenii Anestezicele inhalatorii (pentru personal) Antiaritmicele (ajmalină, chinidină) Anticoagulantele (cu excepția heparinei) Antiepilepticele Antiestrogenele Chimioterapicele antimalarice Citostaticele Cloramfenicol Contraceptivele hormonale Preparatele din timus Progestativele Remediile anorexigene Remediile antidiabetice sintetice Sulfamidele Talidomida Tetraciclinele	Antidepresivele Antihistaminicele Antiinflamatoarele nesteroidiene (îndeosebi acid acetilsalicilic, paracetamol, fenacetină, indometacină) Antivomitivele Barbituricele Chimioterapicele antituberculoase Glucocorticoizii Hormonii tiroidieni Imunoglobulinele Interferonii Neurolepticele Psihodislepticele (halucinogenele) Remediile antivirale la administrare perorală, cât și parenterală Substanțele radioopace	Analgezicele opioide Antidoții Cafeina Diureticele Dozele mari de vitamine: A, D, K Laxativele și purgativele Nitrofuranele Penicilinele Preparatele cardiotonice Preparatele hipotensive Remediile antiaterosclerotice

Tabelul 2

Manifestările acțiunii embriotoxice a remediilor medicamentoase folosite mai frecvent.*

Preparate sau grupe de preparate	Complicațiile în rezultatul administrării la gravide
1	2
Preparatele hormonale și antihormonale (antagoniștii hormonilor)	
Steroizi androgeni și anabolizanti: danazol (danol, danogen), mesterolonă, metiltestosteron, metandienonă etc.	Masculinizare la tratament precoce, aderența labiilor genitale; la tratament tardiv – hipertrofia clitorului, hipoplazia uterului, chistoză ovariană
Antiestrogenii: clomifenă (clomid, clostilbegit, pergotaim), tamoxifenă (tamoneprin, zitazonium)	Sindrom Down; vicii de dezvoltare ale sistemului nervos
Antitiroidienele: tiamazol (mercazolil, metizol), iodurile	Gușă congenitală, hipotireoză
Progestativele: gestinonă (nemestran), medroxiprogesteron (provera) etc.	Masculinizarea organelor genitale externe, diminuarea sintezei hormonilor gonadotropi ai hipofizei
Glucocorticoizii: prednizolonă etc.	Palatoschizis (gură de lup)
Contraceptivele hormonale (conțin diverse asocieri de progestative și estrogeni sau progestative în doze mari).	Vicii de dezvoltare multiple ale membrelor, coloanei vertebrale, organelor interne
Antidiabeticele - derivații sulfonilureei.	Anomalii de dezvoltare; hipoglicemie la nou-născuți
Hormonii tiroidieni: levotiroxină sodică (tiroxyn, euthyrox), liotironină sodică (triiodtironină) etc.	Vicii de dezvoltare multiple

1	2
Chimioterapicele antibacteriene Aminoglicozidele: amikacină, gentamicină (garamicină), canamicină, netilmicină, tobramicină (brulamicină), streptomicină Preparatele combinate: polijinax, pimafucort etc.	Afectarea auzului, surditate ca urmare a lezării perechii a VIII-a de nervi cranieni; dereglarea funcției hepatice, renale, disbacterioză și superinfecție la gravidă cu pericolul transmiterii infecției la făt; sepsis postnatal
Macrolidele: azitromicină (sumamed), gozamicin (vilprafen), claritromicină (clacid), natamicină (pimafucină), eritromicină (eracină), etc.	Afectarea ficatului
Nitrofuranele, sulfanilamidele și combinațiile lor cu trimetoprimă: furadonin, sulfadimetoxină, Cotrimoxazol etc.	Hiperbilirubinemie; encefalopatie, anemie hemolitică, icter la nou-născuți
Penicilinele: ampicilină, amoxicilină, benzylpenicilină etc.	Sensibilizare, icter (ampicilina), la animale au fost descrise vicii de dezvoltare
Polimixină B: (maxitrol, polijinax), colistină (belcomicină)	Afectarea ficatului, rinichilor, disbacterioză la gravidă cu pericolul infectării fătului
Rifampicină (benemicină, rimactan, tibinil)	Hidrocefalie, moartea fătului, anomalii de dezvoltare ale membrelor, căilor auditive, căilor urinare
Chimioterapicele antimalarice: hidroxiclorochină (placvenil), clorochină (delagyl), chinină	Surditate, vicii de dezvoltare ale organelor interne, membrelor, arierație mintală, hermafroditism fals (chinina)
Fluorchinolonele: lomefloxacină (maxaquin), norfloxacină (noroxină), ofloxacină (tarivid), ciprofloxacină (ciprobai, cifran)	Reținerea creșterii și dezvoltării țesutului cartilaginos
Tetraciclinele: tetraciclină, oxitetraciclină, doxiciclină	Reținerea creșterii și dezvoltării membrelor, cataractă, tulburarea

1	2
(vibramicină, supraciclină), metaciclină (rondomicină)	metabolismului calciului şi fosforului la nou-născuţi, reţinerea formării dinţilor, schimbarea culorii dinţilor, periculoase şi pentru gravide prin nefro- şi hepatotoxicitatea sa; disbacterioză; superinfecţie, potenţează neurotoxicitatea altor preparate
Cloramfenicol (levomicetină)	Sindromul patologic la nou-născuţi, legat de dereglarea funcţiei ficatului şi rinichilor; periculos pentru gravidă; disbacterioză şi superinfecţie
Preparatele psihotrope	
Antidepresivele: amitriptilină (amizol), imipramină (melipramin)	Vicii de dezvoltare ale membrelor (datele sunt contradictorii)
Barbituricele: amobarbital, fenobarbital etc.	Depresie, inhibiţia centrului respirator, sindromul anulării; dificultăţi în administrarea hrănii, hemoragii; sunt descrise multiple anomalii de dezvoltare la animale
Neurolepticele: clorpromazină (aminazină), levomepromazină (tizercină) etc.	Dereglarea termoreglării, dereglări extrapiramidale în primele luni după naştere
Antiepilepticele: fenitoină (difenină), carbamazepină etc.	Reţinerea creşterii, scăderea masei corpului; vicii de dezvoltare; sindromul suspendării la nou-născuţi
Anestezicele: halotan (ftorotan), izofluran (foran), enfluran (etran) etc.	Inhibiţia respiraţiei la naştere; la personalul medical ce activează în sălile de operaţie – avorturi; vicii de dezvoltare ale fătului
Tranchilizantele: diazepam (seduxen), medazepam (rudotel), fenazepam, clordiazepoxid	Vicii de dezvoltare multiple
Chimioterapicele anticanceroase (antitumorale)	

1	2
Agenții alchilanți; antimetaboliții: alcaloizi și alte preparate vegetale; antibiotice cu activitate antitumorală	Vicii de dezvoltare multiple
Remediile întrebuințate în patologia sistemului cardiovascular	
β-adrenoblocantele: propranolol, oxprenolol (trazicor) etc.	Reținerea dezvoltării intrauterine, bradicardie, inhibiția respirației și hipoglicemie la nou-născuți
α-adrenomimeticele centrale: clonidină (clofelină), α-metil-dopă (dopegyt), sulfat de magneziu.	Torsiunea maximală a intestinului; volvulusul intestinului, hipotensiune.
Diureticele tiazide: Hidroclortiazida (hipotiazidă)	Trombocitopenie, tendința la hemoragii la nou-născuți
Antiinflamatoarele nesteroidiene	
Salicilați, indometacină	Moartea fătului, scăderea masei corpului, hemoragii la făt, închiderea precoce a canalului Botallo, hipertensiune pulmonară la nou-născuți
paracetamol (aminadol, calpol, panadol etc.), fenacetina	Formarea methemoglobinei la administrarea îndelungată în doze mari – pericol de insuficiență renală
Anticoagulantele sintetice	
Acenocumarol (sincumar), neodicumarină, fenindionă (fenilină) etc.	Moartea fătului, hipoplazia nasului; arierație mintală; hemoragii la nou-născuți
Remediile anorexigene	
Amfepramonă (fepranonă), fenfluramină (minifaj), magindol (teronak).	Vicii de dezvoltare ale sistemului cardiovascular, alte anomalii
Remediile bronholitice	
M-colinoliticele: atropină sulfat, atrovent	Tahicardie

1	2
β-adrenomimeticele: orciprenalină (alupent), salbutamol (ventolin, spreor), fenoterol (berotec, partusisten) etc.	Tahicardie, hiperglicemie la nou-născuţi, urmată de o hipoglicemie rapidă, majorarea cantităţii de acizi graşi liberi şi bilirubină în sânge, ocluzie intestinală atonică (ileus paralitic), hipersecreţia sucului gastric

* obţinerea dovezilor clinice ale acţiunii embriotoxice este însoţită de un mare risc, de aceea, după părerea noastră, depistarea acţiunii nefavorabile asupra fătului la etapa preclinică trebuie considerată drept un motiv întemeiat pentru contraindicarea preparatelor în timpul sarcinii.

Sunt evidenţiate aşa numitele perioade critice ale embriogenezei, cînd sunt mai periculoase influenţele factorului nefavorabil – microorganizme, substanţa medicamentoasă sau produsul metabolismului substanţelor în concentraţii excesive.

În prima săptămână a sarcinii factorii vulneranţi provoacă pieirea embrionului şi întreruperea naşterii sau invers, nu lasă consecinţe („tot sau nimic") din contul capacităţii regeneratoare a embrionului.

La finalul acestei perioade se iniţiază diferenţierea celulelor, creşte metabolismul substanţelor la embrion şi scade capacitatea regeneratoare. În acest timp este sporită sensibilitatea către substanţele medicamentoase (I perioadă critică). După implantare începe perioada organogenezei, care se încheie către luna a 3-4-a a vieţii intrauterine. În această perioadă faza cea mai sensibilă sunt considerate primele 3-8 săptămâni (a II-a perioadă critică), când cel mai des se manifestă acţiunea teratogenă şi embriotoxică a preparatelor, ce contribuie respectiv la formarea viciilor de dezvoltare şi pieirea fătului.

Sunt atacate acele organe, care în acest moment se află în procesul de diferenţiere.

Anomaliile dezvoltării depind de acţiunea directă a medicamentelor asupra organelor şi ţesuturile embrionare. Există o oarecare specificitate a acţiunii teratogene a preparatelor.

După terminarea organogenezei începe perioada de dezvoltare fetală, cu durata de 40 săptămâni. În această perioadă nu se întâlnesc leziuni embriotoxice şi teratogene a organelor sexuale la fetii de sexul feminin, apărute sub influenţa preparatelor cu acţiune androgenă.

La a 18-22-a săptămână (a III-ea perioada critică) are loc cele mai semnificative modificări ale activităţii bioelectrice a encefalului, hemopoiezei, producerii hormonilor.

Actualmente s-a acumulat destul de multe date despre acțiunea nedorită a medicamentelor asupra fătului. În anumite condiții orice preparat medicamentos poate exercita influență teratogenă sau o altă acțiune dăunătoare, deaceea se cere argumentarea strictă a indicațiilor de prescriere a substanțelor medicamentoase gravidelor.

Utilizarea medicamentelor în primul trimestru al graviditării poate provoca anomalii de dezvoltare (acțiune teratogenă); aceasta fiind perioada cea mai riscantă (3-11 săptămâni de graviditate), deoarece principalele structuri ale organismului se formează aproximativ în primele 12 săptămâni după concepție (figura 1). Influențarea acestui proces are efect teratogen (în limba greacă „teratos" înseamnă monstru). Administrarea unui medicament după această perioadă nu determină anomalii anatomice importante – de exemplu, defectul septal ventricular nu poate să apară după formarea acestuia. În momentul în care o femeie se prezintă la medic, organogeneza fetală este în curs de desfășurare sau este finalizată. Întreruperea unui tratament util în acest moment este lipsită de logică și, în plus, poate fi dăunătoare în cazul în care evoluția afecțiunii tratate este nefavorabilă. La fel, dacă agentul teratogen mai există în organism în momentul organogenezei, chiar dacă tratamentul s-a terminat înainte de momentul concepției – ca în cazul tratamentului cu retinoizi – există un potențial teratogen.

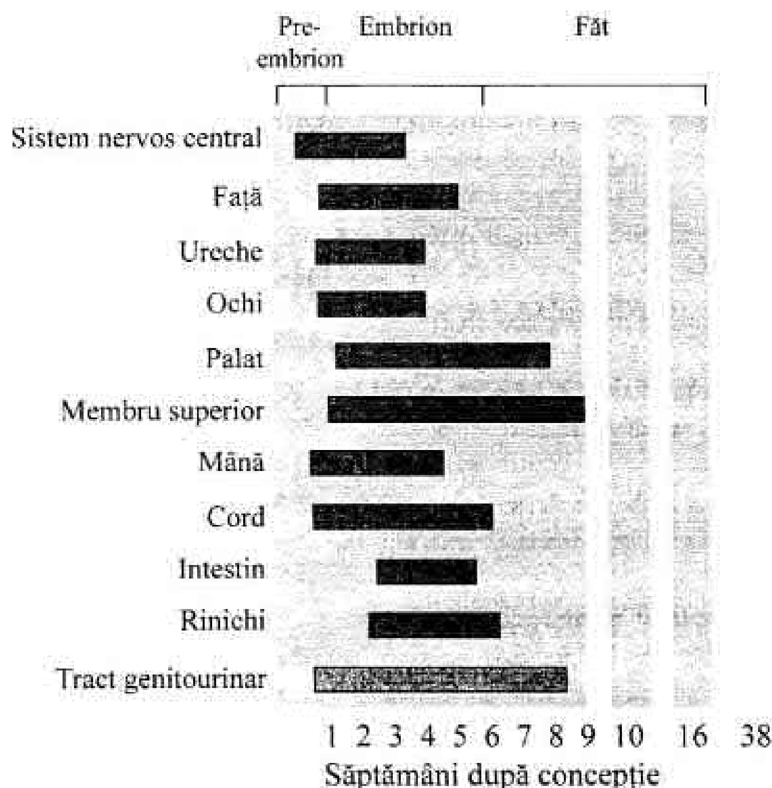


Fig.1. ***Momentele dezvoltării principalelor structuri ale organismului la embrion și făt. Utilizat cu permisiunea BMJ Publishing.***

Din nefericire, efectele teratogene la om sunt greu de prevăzut conform datelor experimentale, efectuate asupra animalelor. De exemplu, talidomida, substanțele hipnotice, care pe larg se administrau gravidelor în toată lumea, sunt teratogene tipice. Însă în experiențele pe animale nu s-au evidențiat efectele teratogene ale preparatului.

Pe lângă toate, depistarea acestor complicații grave ale terapiei medicamentoase este îngreuiată deoarece există un fon real de dezvoltare a anomaliei la făt, legat de alte cauze (infecții virale, ecologie, alcoolism).

Anomalii ereditare sunt înregistrate în aproximativ 1-2% la nou-născuți. Evident, că calitățile teratogene ale preparatului se observă mai ales atunci, când anomaliile înnăscute apar frecvent, când ele sunt neobișnuite sau grave. De asemenea este evident, că substanțele medicamentoase cu efect teratogen scăzut, acțiunea cărora se realizează în practică rar sau induc dereglări neânsemnate, rămân neevidențiate și neluate în considerație.

Un agent teratogen nu are întotdeauna efecte dăunătoare, atunci când este administrat în primul trimestru al sarcinii – de exemplu, medicamentele anticonvulsivante au efect teratogen la mai puțin de 10% dintre feții expuși.

Mecanismul teratogenității, induse medicamentos, nu a fost elucidat; structura genetică a fătului, momentul exact al expunerii și doza pot avea un rol în producerea efectelor teratogene. Există multe preparate, care potențial sunt periculoase din punct de vedere al teratogenezei, și acțiunea lor se poate evidenția în prezența anumitor factori favorizanți. Medicamentele cel mai frecvent utilizate și cunoscute că posedă efect teratogen în cursul primului trimestru al sarcinii, sunt: fenitoina, carbamazepina, valproatul de sodiu, retinoizii, danazolul, litiul, warfarina.

În legătură cu aceasta, prescrierea preparatelor femeilor gravide necesită o atârnare serioasă față de rezultatele și riscul preparatului indicat în perioada graviditații. Nu mai puțin important este excluderea sarcinii în caz de prescriere a preparatelor cu acțiune teratogenă.

În baza datelor, obținute pe oameni și, în mare măsură, pe animale, în majoritatea țărilor preparatele medicamentoase în prezent se clasifică după gradul de risc pentru făt în categoriile de la A (nepericuloase) până la D (contraindicate în timpul sarcinii) (tab. 3). Se evidențiază deasemenea categoria X, unde sunt incluse preparatele, absolut contraindicate femeilor însărcinate.

Tabelul 3

Categoriile de substanțe medicamentoase utilizate în graviditate

Categoria	Caracteristica
A	Lipsa riscului pentru făt.
B	În experiență pe animale a fost depistat riscul pentru făt, însă în cercetările adecvate la oameni acesta nu a fost determinat sau în experiențe riscul lipsește, dar insuficient a fost studiat în practica clinică.
C	Efectul terapeutic așteptat al preparatului poate confirma (adeveri) administrarea lui, necătînd la riscul potențial pentru făt.
D	Dovezi convingătoare ale riscului pentru făt, însă beneficiul preconizat de la administrarea lui pentru mamă poate depăși riscul potențial pentru făt.
E	Utilizarea în timpul gravidității nu poate fi adeverită, riscul pentru făt depășește beneficiul potențial pentru mamă.
X	Preparat absolut periculos pentru făt, acțiunea negativă asupra fătului depășește beneficiul potențial pentru mamă.

S-a demonstrat, că preparatele din categoria X nu posedă îndeajuns efect terapeutic la femei, iar riscul administrării lor e mai mare ca efectul (tab. 4).

Tabelul 4

Substanțele medicamentoase, absolut contraindicate în timpul sarcinii (categoria X).

Preparatul	Consecințele pentru făt
Aminopterin	Multiple anomalii, reținerea postnatală în dezvoltarea fătului, anomalii ale părții craniofaciale, moartea fătului.
Androgenii	Virilizare, scurtarea membrelor, anomalii ale traheii, esofagului, defecte ale sistemului cardiovascular.
Anestezicele inhalatorii (halotan)	Avorturi spontane.
Chinidina	Reținerea în dezvoltare psihică, ototoxicitate, glaucom înnăscut, anomalii ale sistemului genito-urinar, moartea fătului.
Dietilstilbestrol	Adenocarcinoma vaginului, defectul colului uterin, penisului, hipotrofia scrotului
Disulfiram	Avorturi spontane, anomaliile membrelor, picior plat.

1	2
Ergotamin	Avorturi spontane, simptome de iritare ale SNC
Estrogenii	Malformații cardiace congenitale, feminizarea genului masculin, anomalii ale vaselor.
Iod 131	Cretinism, hipotireoză
Metiltestosteron	Masculinizarea genului feminin.
Progestinele	Masculinizarea genului feminin, mărirea clitorisului.
Retinoizii-analogii vitaminei A (izotretinoin – roacutan, etretinat, tigazon, acitretin).	Anomalii ale extremităților, părților craniofaciale, anomalii ale cordului și SNC, sistemului genito-urinar, nedezvoltarea pavilioanelor urechilor.
Streptomicină	Surditate
Talidomid	Defecte ale extremităților, anomalii cardiace, ale rinichilor și tractului gastrointestinal.
Trimetadon	Față caracteristică (formă de „v" a sprâncenelor și ochii sunt dispuși inferior), anomalii ale cordului, ochilor, reținerea în dezvoltarea psihică.

Preparatele, care se referă la categoria D (tab. 5), manifestă acțiune terapeutică respectivă, dar în anumite situații este necesar de a da prioritate altor preparate cu acțiune farmacologică analogică și numai în cazuri mai rare, în situații extremale preparatele din această categorie pot fi indicate gravidelor. De exemplu, e știut, că toate preparatele anticonvulsivante sunt teratogene. Aceasta dă dovadă de necesitatea de a limita administrarea preparatelor din această grupă la gravide. Dar nu trebuie de exclus și faptul, că însăși convulsiile epileptice fără corecție medicamentoasă pot avea urmări negative pentru făt.

În trimestrul 2 și 3 al gravidității medicamentele pot să influențeze creșterea și dezvoltarea fătului sau să exercite acțiune toxică asupra lui (tab. 6, 7), iar administrarea spre sfârșitul gravidității sau în timpul nașterii – să manifeste acțiune asupra decurgerii lor (tab. 8).

Tabelul 5

Substanțele medicamentoase, ce dețin acțiune teratogenă (categoria D)

Grupul de preparate	Preparatul	Consecințele pentru făt.
1	2	3
Analgezicele	Acidul acetilsalicilic	Hemoragie neonatală, hemoragie intracraniană la prematuri, hipertensiunea arterei pulmonare
	Indometacină	Hipertensiune neonatală a arterei pulmonare, dereglarea adaptării cardio-pulmonare, decesul fătului
	Colchicină	Avort spontan, trisomia XXI
Antibioticele	Streptomicină	Ototoxicitate
	Tetraciclină	Colorarea dinților, hipoplazia smalțului dentar.
Anticoagulantele	Warfarină	Embriopatie, reținerea în dezvoltare, atrofia nervului optic, convulsii, hemoragii care duc la sfîrșit letal.
Anticonvulsivantele	Fenobarbital	Dereglarea auzului, deprimarea SNC, anemie, tremor, sindrom rebound, hipertensiune.
	Fenitoină	Anomalia extremităților și părții cranio-faciale, reținerea în dezvoltarea gândirii, patologii înnăscute ale cordului, hemoragii.
	Etosuximidă	Aspect mongoloid, gât scurt, mamelon suplimentar, reținere în dezvoltare, fistulă dermoidă
Antidepresivele	Litiu	Patologii înnăscute ale cordului, dinților, hipotensiune, cianoză neonatală
	Diazepam	Hipotermia, hipotensiune, dublarea și anomalii ale membrelor
	Imipramină	Dereglări din partea organelor respiratorii, defecte ale extremităților, tahicardie, retenție de urină, distres-sindrom neonatal
	Nortriptilină	Distres-sindrom neonatal, cianoză, hipotensiune, tremor, retenție de urină.

1	2	3
Antimalaricele	Clorochină	Ototoxicitate
Antitiroidiene	Metimazol	Guşă, ulcerația segmentului medial al părții piloase a copilului
Antitumorale	Azatioprin	Stenoza arterei pulmonare, polidactilie, dismorfogeneză facială.
	Busulfan	Reținere în dezvoltare intrauterină şi postnatală.
	Clorambucil	Dereglarea funcției rinichilor
	5-fluoruracil	Avorturi, defecte ale părții craniofaciale
	Mercaptopurin	Avorturi, defecte ale părții craniofaciale
	Metotrexat	Lipsa osului frontal, osificarea oaselor craniene, avorturi, reținerea în dezvoltarea postnatală.
	Vincristină	Făt miacrosom, plasarea incorectă a fătului.
Hipnoticele	Meprobamat	Vicii înnăscute ale cordului, sindrom de abstinență, vicii ale diafragmei.
Hipoglicemicele orale	Clorpropamidă	Anomalii frecvente în dezvoltare, hipoglicemie
Hipotensivele	Clorotiazidă	Colestază, pancreatită
	Rezerpină	Congestia mucoasei nazale, letargie, hipotermie, bradicardie.
Sedativele	Clordiazepoxid	Depresie, stare de subconştiință, sindrom de abstinență, hiperexcitabilitate.
Vitaminele	Vitamina A în doze mai mari de 10.000 U.I. în 24 ore	Defecte ale sistemului cardiovascular, pavilioanelor urechilor şi altele.

Tabelul 6

Efectele transplacentare ale remediilor care penetrează placenta

Preparate sau grupe de preparate	Efectele toxice
1	2
Preparatele ce nu se recomandă de a fi prescrise în timpul sarcinii	
Remediile antiinflamatoare:	
amidopirină	formarea methemoglobinei, agranulocitoză, prezența purpurei
indometacină	la administrarea îndelungată este posibilă încetinirea creșterii fătului
Chimioterapicele (furadonină)	hemoliză, formarea corpusculilor Heinz-Erlih, hiperbilirubinemie în perioada postnatală
Anticonvulsivantele, antiepileptice: (fenitoină)	posibil apariția viciilor de dezvoltare, inhibiția respirației în perioada postnatală
Anticoagulantele cu acțiune indirectă: (cumarinele, indandionele)	provoacă apariția hemoragiilor la făt
Hormoni:	
derivați de 19-nortestosteron (levonorgestrel); noretisteron, 19-nortestosteron;	posibil virilizarea fătului de sex feminin la aplicarea dozelor foarte mari
contraceptive hormonale	întrebuințarea la termen precoce de sarcină a dozelor foarte mari de preparat ar putea provoca virilizarea fătului de sex feminin
Hormonii substanței corticale a suprarenalelor: (glucocorticoizii)	posibil hiperplazia stratului cortical al suprarenalelor și hipercorticism la făt, reținerea creșterii și insuficiența scoarței suprarenale în perioada postnatală
Antitiroidienele ce conțin iod:	au fost descrise cazuri de dezvoltare a gușei congenitale, hipotireoză și cretinism la nou-născuți
Vaccin antipoliomielitic:	vaccinarea cu Sabix Cox (în timpul sarcinii) contribuie la dezvoltarea poliomielitei contractile
Vitamine:	
vitamina D	la supradozare – calcificarea organelor
vitaminele K_2, K_3	anemie hemolitică cu prezența corpusculilor Heinz-Erlih
Etanol:	la administrarea excesivă cronică se observă lezarea celulelor țesutului nervos la făt

Preparatele contraindicate în timpul sarcinii	
Analgezicele neopioide:	
fenacetină	nefrite, necroză hepatică în perioada postnatală
antipirină	purpură, methemoglobinemie, agranulocitoză
Antibioticele și chimioterapicele:	
tetraciclinele	depunerea preparatului în zona de creștere a oaselor și inhibiția creșterii scheletului fetal; icter în perioada postnatală în rezultatul blocării sistemelor de transport ale bilirubinei
cloramfenicol	agranulocitoză la făt, e posibil efectul teratogen; se remarcă sindromul Grei la nou-născuți în rezultatul excreției dificile; colaps, asfixie, cianoză, vomă
Antidiabeticele: (derivați de sulfoniluree)	induc vicii de dezvoltare; influențează negativ excreția bilirubinei în perioada postnatală
Hormoni:	
glucocorticoizii	se dezvoltă insuficiența intrauterină a suprarenalelor
androgenii	la administrarea dozelor mari e posibilă virilizarea fătului de sex feminin
anabolicele	Edem
Vaccinul antivariolic: (vaccinare primară)	avort; embriopatie; dermatoză vaccinală la făt
Remediile psihotrope: (inhibitorii MAO)	posibil dereglări de dezvoltare (inhibiția dezvoltării); dereglarea reacțiilor de comportament
Chimioterapicele anticanceroase: (citostaticele)	provoacă vicii de dezvoltare (reținerea creșterii); moartea embrionului

Tabelul 7

Influența asupra fătului a insuficienței și excesului de vitamine

Vitaminele	Hipovitaminoză	Hipervitaminoză
1	2	3
Hidrosolubile		
C	Întreruperea sarcinii	Întreruperea sarcinii
B_2	Deformarea membrelor; palatoschizis; hidronefroză; hidrocefalie; vicii cardiace	
B_6	Gestoze; nefropatie; anemie; alergie; glucozurie; oligo-amnios cu acțiune secundară asupra fătului	
B_8 (acid folic)	Microftalmie; cataractă	
PP (acid nicotinic)	Embriotoxicitate; acțiune teratogenă	
B_{12}		Reacții alergice
Liposolubile		
A	Vicii de dezvoltare ale organului văzului; sistemului urogenital; moartea fătului	Vicii de dezvoltare ale SNC (anencefalie); displazie auriculo-oculovertebrală; palatoschizis
E		Embriotoxicitate în perioada de postimplantare
D	Rahitism	Acțiune membranotoxică, calcinoza membranei auditive (surditate); frocalcinoză; afectarea retinei, vaselor

Tabelul 8

Acțiunea nedorită a preparatelor folosite în timpul nașterii asupra fătului și parturientei

Preparatul	Acțiunea asupra fătului	Acțiunea asupra parturientei
1	2	3
1. Analgezicele pioide.		
Promedol (petidină)	Inhibiția respirației în patologia sarcinii și prematuritate	În doze terapeutice nu provoacă reacții adverse evidente
Dipidolor	Inhibiția respirației ce se amplifică la combinarea cu fenotiazine și benzodiazepină	
Pentazocină (lexir)	Inhibiția respirației și proceselor de adaptare ale sistemului cardiovascular la viața extrauterină; aplicarea în obstetrică este nerațională	
Fentanil (sentonil)	Inhibiția respirației fătului și mamei	
2. Anestezicele locale.		
Novocaină	Se folosește rar	Reacții alergice, scăderea TA, inclusiv până la colaps
Xicaină, Trimecaină	Hipoxia fătului, acidoză din cauza diminuării circulației utero-placentare, dereglarea hemodinamicii la făt (efect inotrop negativ, scăderea conductibilității atrioventriculare	
3. Anestezicele generale inhalatorii și intravenoase		
Tiopental sodic	Inhibiția SNC	

1	2	3
Propanididă (sombrevin)	Hipoxie, acidoză din cauza dereglării circulației fetoplacentare	Scăderea TA
Ketamină (ketalar)	Inofensiv pentru făt în doza de 1 mg/kg din masa parturientei. În doza de 3 mg/kg și mai mult - depresia SNC; se întrebuințează rar	La administrarea intravenoasă a 75-100 mg mărește intensitatea primelor 2-3 contracții ulterioare
Oxibutirat de sodiu	Diminuarea indicilor scorului Apgar, inhibiția SNC; miore-laxare	La administrarea intravenoasă rapidă – excitare, vomă, convulsii tonice, stop respirator
Predionă (viadril)	În doze de 10-20 mg/kg din masa corpului parturientei, nu influențează asupra fătului	Local tromboflebită
Protoxid de azot	Diminuarea scorului Apgar; hipoxie; acidoză	
Metoxifluran (pentral, inhalan)	Inhibiția SNC la făt, nu e recomandabilă administrarea în naștere prematură	Majorarea sensibilității miocardului la catecolamine
Tricloretilenă (trilen, narcogen)	Inhibiția SNC	Majorarea TA; nu se folosește cu catecolaminele în naștere prematură; la supradozare – inhibiția respirației și dereglări de ritm
Halotan, (ftorotan)	Inhibiția SNC	Majorarea sensibilității cordului la catecolamine; hepatotoxicitate, tendința la hemoragii, diminuarea tonusului uterin

1	2	3
4. Remediile pentru premedicație.		
Droperidol	În dozele folosite în obstetrică (0,1-0,15 mg/kg corp din masa parturientei) nu influențează fătul; se folosește în combinație cu alte analgezice și anestezice	
Diprazină (pipolfen)	La administrarea în timpul sarcinii nu acționează asupra fătului	Uscăciunea gurii, diminuarea TA la administrarea intravenoasă, infiltrare în locul injectării intravenoase
5. Anticonvulsivantele		
Diazepam (Seduxen)	Doza unică (10-20 mg) – inofensivă pentru făt; în doze mari și administrare repetată – inhibiția SNC pe parcursul a câtorva zile; inhibiția respirației; apnee; risc de aspirație, hipotonie musculară, hipotermie, intensificarea icterului din cauza inhibiției conjugării bilirubinei.	
Fenobarbital	Sidrom hemoragic	

Farmacocinetica substanțelor medicamentoase în sistema „mamă-placentă-făt"

Substanțele medicamentoase nimeresc la făt din sângele mamei penetrând prin placentă. Cantitatea substanței pătrunse depinde de concentrația ei în sângele mamei și starea placentei. Modificarea presiunii oncotice, volumului total și distribuției apei în organismul femeii gravide, particularitățile hemodinamice pot influența distribuția medicamentelor, în special în ultimul trimestru, când scade concentrația albuminelor.

Modificările funcției rinichilor la gravide deregleazǎ eliminarea medicamentelor. În perioadele tardive a gravidității asupra eliminării preparatelor prin rinichi semnificativ influențează poziția corpului gravidei.

Graviditatea contribuie la modificarea metabolismului medicamentelor. Progesteronul şi pregnandiolul în ultimul trimestru al graviditatăţii blochează glucuroniltransferaza, diminuând procesul de conjugare a medicamentelor. Se micşorează şi oxidarea lor. Sulfatizarea însă, dimpotrivă, este crescută. Modificările metabolismului medicamentelor la gravide sunt legate şi de hemodinamica hepatică. În ultimul trimestru de graviditate volumul sângelui circulant şi debitul cardiac cresc, pe când circuitul sangvin hepatic aproape nu se modifică.

În toxicoza gravidelor, ca rezultat al retenţiei lichidului în sapţiul extracelular se modifică distribuţia substanţelor medicamentoase. Micşorarea filtrării glomerulare, dereglarea metabolismului hepatic modifică farmacocinetica preparatelor, majorând timpul de înjumătăţire a lor.

Penetrarea medicamentelor prin placentă depinde de caracteristica fizicochimică a lor, starea morfofuncţională a placentei, circulaţia sangvină placentară. Substanţele cu masă moleculară mică uşor penetrează prin placentă. Pătrunderea substanţelor ce posedă masă moleculară mare este determinată de liposolubilitatea lor, gradul de ionizare, configuraţia moleculelor, capacitate de cuplare cu proteinele. Penetrarea prin placentă se realizează prin difuzie, transport activ şi pinocitoză. Impermeabilitatea placentei pentru substanţele străine în fond este relativă; în concentraţie majorată, probabil că, toate substanţele pot trece spre făt. Permeabilitatea placentei ca consecinţă a subţierii ei, creşterea numărului de vilozităţi şi suprafeţei de metabolizare creşte către săptămâna a 32-35-a a gestaţiei. Odată cu creşterea vârstei fătului, se micşorează conţinutul apei în organismul lui (în fond datorită micşorării lichidului extracelular) şi are loc depunerea ţesutului adipos (preponderent în ultimul trimestru al gestaţiei).

Ca rezultat se majorează volumul de distribuţie a preparatelor hidrosolubile. Cantitatea de grăsimi a fătului influenţează distribuţia medicamentelor liposolubile, de exemplu a diazepamului. Depunerea grăsimilor are loc de obicei în ultimul trimestru al graviditătţii.

Particularităţile circulaţiei sangvine a fătului cresc pericolul afectării lui de către substanţele medicamentoase. După traversarea placentei medicamentele nimeresc în vena ombelicală. O mare parte a sângelui (60-80%) din vena ombelicală nimereşte în ficat prin vena portă, însă 20-40% a circulaţiei sanguine ombelicale prin şunt nimereşte în vena cavă inferioară. Deaceea o parte a substanţelor medicamentoase, trecute prin placentă, ajung la cord şi creier, evitând ficatul. În hipoxie afluxul sangvin către creier poate să se intensifice. Componenţa sângelui fătului de asemenea poate influenţa distribuţia medicamentului. Aşa, sângele fătului poate fixa mai mult tricloretilenă, decât sângele matern, datorită prezenţei unui număr mare de eritrocite fetale.

Procesul metabolizării medicamentelor la făt poate fi considerat ca un mecanism de ocrotire, ce preîntâmpină acumularea lor şi intoxicarea. Dacă metabo-

liţii formaţi sunt toxici, atunci ei înşăşi exercită acţiune nocivă asupra organismului în dezvoltare.

Metabolizarea medicamentelor decurge mai lent, decât la maturi, din cauza nivelului redus a unor enzime sau a lipsei lor (tab. 9).

Tabelul 9

Substanţele medicamentoase, metabolizarea cărora la făt se realizează mai lent, decât la maturi.

Remediile medicamentoase	Mecanismul metabolizării
1	2
Amidopirina, clorpromazină (aminazina), etilmorfina	N-demetilare
Hexobarbital, testosteron, difenilhidantoină	Hidroxilare
Dezmetilimipramină	Hidroxilare aromatică
Carbamazepină	Epoxilare

Activitatea enzimelor oxidative în hepatocitele fătului se determină la sfârşitul trimestrului I de graviditate, deşi ea constituie 20-80% din cea a maturilor. Totodată capacitatea oxidativă a enzimelor referitor la medicament este mai joasă, decât activitatea oxidativă a enzimelor către substanţele endogene (hormoni, acizi graşi etc.). La maturi centrul metabolismului medicamentelor este ficatul, iar la făt un rol important în biotransformarea lor îl au suprarenalele. Concentraţia citocromului P-450 în suprarenale la făt este mai mare, decât în ficat. Însă diferite izoenzime a citocromului P-450 se dezvoltă neconcomitent, ceea ce motivează capacitatea oxidativă diversă faţă de diferite medicamente, inclusiv la aceeaşi grupă.

De exemplu, teofilina se supune biotransformării mai timpuriu şi mai rapid, decât cafeina. S-a determinat o capacitate unicală a ţesuturilor hepatice a fătului de a metila teofilina, transformând-o în cafeină.

Capacitatea oxidativă a placentei de asemenea este joasă şi ea se modifică în dependenţă de termenul sarcinei.

Activitatea dehidrogenazelor (alcooldehidrogenaza, aldehiddehidro-genaza) este mică şi treptat se micşorează în procesul gravidităţii. Insuficienţa glucuroniltransferazei parţial se compensează prin apariţia mai timpurie a activităţii sulfatazice, de aceea inactivarea medicamentelor are loc parţial prin legarea cu acidul sulfuric. Este necesar de a lua în consideraţie posibilitatea accelerării maturizării enzimelor fetale sub influenţa unor agenţi farmacologici.

Principalul organ de epurare pentru majoritatea produselor metabolice, respectiv şi a medicamentelor, la făt este placenta. Principalul factor ce determină transportul lor prin placentă este solubilitatea în lipide.

liţii formaţi sunt toxici, atunci ei înşăşi exercită acţiune nocivă asupra organismului în dezvoltare.

Metabolizarea medicamentelor decurge mai lent, decât la maturi, din cauza nivelului redus a unor enzime sau a lipsei lor (tab. 9).

Tabelul 9

Substanţele medicamentoase, metabolizarea cărora la făt se realizează mai lent, decât la maturi.

Remediile medicamentoase	Mecanismul metabolizării
1	2
Amidopirina, clorpromazină (aminazina), etilmorfina	N-demetilare
Hexobarbital, testosteron, difenilhidantoină	Hidroxilare
Dezmetilimipramină	Hidroxilare aromatică
Carbamazepină	Epoxilare

Activitatea enzimelor oxidative în hepatocitele fătului se determină la sfârşitul trimestrului I de graviditate, deşi ea constituie 20-80% din cea a maturilor. Totodată capacitatea oxidativă a enzimelor referitor la medicament este mai joasă, decât activitatea oxidativă a enzimelor către substanţele endogene (hormoni, acizi graşi etc.). La maturi centrul metabolismului medicamentelor este ficatul, iar la făt un rol important în biotransformarea lor îl au suprarenalele. Concentraţia citocromului P-450 în suprarenale la făt este mai mare, decât în ficat. Însă diferite izoenzime a citocromului P-450 se dezvoltă neconcomitent, ceea ce motivează capacitatea oxidativă diversă faţă de diferite medicamente, inclusiv la aceeaşi grupă.

De exemplu, teofilina se supune biotransformării mai timpuriu şi mai rapid, decât cafeina. S-a determinat o capacitate unicală a ţesuturilor hepatice a fătului de a metila teofilina, transformând-o în cafeină.

Capacitatea oxidativă a placentei de asemenea este joasă şi ea se modifică în dependenţă de termenul sarcinei.

Activitatea dehidrogenazelor (alcooldehidrogenaza, aldehiddehidro-genaza) este mică şi treptat se micşorează în procesul gravidităţii. Insuficienţa glucuroniltransferazei parţial se compensează prin apariţia mai timpurie a activităţii sulfatazice, de aceea inactivarea medicamentelor are loc parţial prin legarea cu acidul sulfuric. Este necesar de a lua în consideraţie posibilitatea accelerării maturizării enzimelor fetale sub influenţa unor agenţi farmacologici.

Principalul organ de epurare pentru majoritatea produselor metabolice, respectiv şi a medicamentelor, la făt este placenta. Principalul factor ce determină transportul lor prin placentă este solubilitatea în lipide.

Al doilea după importanță, organ epurator a fătului – sunt rinichii. Către sfârșitul gravidității viteza formării urinei constituie 15-20 ml/oră. Urina conține de 2-5 ori mai multă uree, creatinină și acid uric, decât lichidul aminotic. Excreția medicamentelor de către rinichii fătului depinde de maturizarea lor și formarea în ei a proceselor de transportare activă prin canale.

Particularitățile farmacocineticii și farmacodinamiei preparatelor medicamentoase la făt

Absorbția PM. Patrunzînd in lichidul amniotic, (tab. 10) substanțele medicamentoase pot fi înghițite de către făt și reabsorbite în intestin. Cantitatea de PM reabsorbit va corela cu volumul lichidului amniotic inghițit (în mediu la sfîrșitul gestației 5–7 ml/oră). De aceea unele remedii medicamentoase pot circula repetat în organismul fătului, ceea ce mărește durata de acțiune a lui asupra fătului și crește riscul acțiunii toxice.

Tabelul 10

Conținutul unor antibiotice în serul sangvin ombelical și lichidul amniotic (în % de la concentrația lor în sângele matern).

Preparatele	Serul sangvin ombelical	Lichidul amniotic
Penicilinele		
Ampicilină	89	22
Benzilpenicilină	10-50	-
Carbenicilină	48	7
Mezlocilină	15-75	11-69
Cefalosporinele		
Cefazolină	22-44	12-22
Cefalexină	25	13
Cefaperazonă	14-34	7-9
Aminoglicozidele		
Amicacină	90	-
Gentamicină	1-100	-
Canamicină	12-75	-
Streptomicină	50	-
Alte antibiotice		
Levomicetină	30-80	-
Lincomicină	65	-
Rifampicină	30	-
Tetraciclinele	10-75	20

Pielea fătului este permeabilă pentru apă şi poate absorbi sau excreta medicamentele hidrosolubile.

Distribuţia PM. Capacitatea de cumulare a PM lipofile la făt este diminuată, deoarece depunerea ţesutului adipos are loc preponderent în ultimul trimestru al sarcinei, iar la fătul cu greutatea sub 1 kg depunerile adipoase aproape că lipsesc. Capacitatea de legare a PM de către plasma sangvina a fătului este diminuată datorită concentraţiei mici a proteinelor plasmatice. Concomitent, diminuarea capacitaţii de legare a PM cu proteinele plasmei gravidei (relaţii de concurenţă cu substraturile endogene – hormoni, acizi graşi liberi), poate influenţa deosebit de pronunţat distribuţia PM în sistemul mama – făt. Aceasta duce la majorarea cotei substanţei farmacologice active şi crează pericol de afectare a fătului, care este agravat de particularităţile circulaţiei sangvine. Dupa trecerea prin placentă, PM nimeresc în vena ombilicală, de unde 60-80 % din sînge pătrunde în ficat prin vena porta, iar 20-40 % evită ficatul cu ajutorul şuntului creat de către ductus venosus, ajungînd la cord si SNC.

Metabolismul PM. Metabolizarea PM la făt decurge mai lent decît la maturi datorită nivelului diminuat sau lipsei unor enzime. Enzimele care efectuează oxidarea sunt localizate în porţiunea microsomală a hepatocitului, iar activitatea lor la făt se determină deja la sfîrşitul primului trimestru. Capacitatea oxidativa a enzimelor este mai mare faţă de substanţele endogene decît faţă de PM. Organele metabolizării xenobioticelor, inclusiv şi a PM la făt sunt următoarele (în corespundere cu importanţa): suprarenalele, ficatul, pancreasul şi glandele sexuale. În procesul metabolizării unele PM sunt oxidate pînă la epoxizi, responsabili în majoritatea cazurilor de acţiunea teratogenă a PM. Concentraţia citocromului P450 la făt este mai mare în suprarenale decît în ficat. Maturizarea diverselor izoenzime ale citocromului P450 nu are loc concomitent, ceea ce determina variabilitatea capacităţii oxidative faţă de diverse PM, care se referă chiar şi la aceeaşi grupa de preparate. Spre exemplu, teofilina este supusă transformărilor metabolice mai rapid decît cafeina. S-a determinat capacitatea unicală a ţesutului hepatic fetal de a metila teofilina, transformînd-o în cafeină.

Excreţia PM. Principalul organ excretor al majorităţii produşilor metabolismului fătului şi al PM este placenta. Liposolubilitatea reprezintă un factor de bază, care determină transportul prin placentă al PM. Al doilea organ excretor după importanţă îl reprezintă rinichii. Către sfîrşitul sarcinii viteza filtrării glomerulare este de 15-20 ml/oră, iar urina conţine de 2-5 ori mai multă uree, creatinină şi acid uric, decît lichidul amniotic. Excreţia PM de catre rinichi la făt este legată de maturarea proceselor transportului tubular activ.

Particularităţile farmacodinamiei PM la făt. Sensibilitatea receptorilor faţă de PM la făt nu este studiată pe deplin. Conform unor opinii, deja în perioadele precoce de dezvoltare a fătului apar receptori sensibili la acţiunea PM. Gradul

de exprimare a acțiunei PM asupra fătului este determinat de viteza transportului transplacentar a PM, vîrsta gestațională, particularitățile metabolismului în organismul matern, al fătului și în placentă. Maturarea receptorilor în organele fătului are loc în termeni diferiți. Astfel, s-a demonstrat că la făt, la 12-24 săptămîni de gestație, funcționează β – adrenoreceptorii, în timp ce α – adrenoreceptorii încă nu sunt activi.

Medicamentele care afectează fătul

Majoritatea medicamentelor luate de femeile însărcinate sau administrate acestora, traversează placenta și pătrund în sistemul sangvin al fătului (tab. 5; 6; 7). Astfel, atunci când o femeie însărcinată ia un medicament pentru ea însăși, ea dă, totodată, acest medicament și copilului. Organismul fătului, nefiind dezvoltat în totalitate, nu poate transforma medicamentele așa cum o face organismul matern, iar anumite medicamente, care pot afecta dezvoltarea normală a fătului, atunci când pătrund prin placentă, provoacă efecte negative asupra lui sau a nou-născutului (tab. 5; 6; 7). La ⅓ noi-născuți se observă reacții legate cu tratamentul femeilor în timpul gravidității. Efectul unui medicament asupra fătului depinde de tipul medicamentului, de cantitatea pe care o ia mama, de durata tratamentului și de etapa sarcinii. Într-adevăr, este posibil ca efectele nefaste ale medicamentelor să nu apară decât după luni sau ani de la nașterea copilului.

Anumite tipuri de probleme sunt cunoscute și vor fi reproduse în cele ce urmează:

- Un medicament luat înaintea conceperii copilului poate afecta materialul genetic, conținut în spermatozoid și ovul. Din această cauză, anumite medicamente folosite de bărbații apți sau de femeile apte să procreeze, pot induce un potențial avortogen care va determina avortul spontan, sau pot dăuna fătului chiar înainte de concepție. Acest lucru se poate produce, de exemplu, cu anumite tipuri de medicamente anticanceroase.
- Medicamentele luate în primul trimestru de sarcină, când organele și membrele fătului sunt în formare, pot provoca malformații congenitale, sau așa numitele „defecte de la naștere". Într-adevăr, în primele trei luni de sarcină se produc cele mai multe „defecte de la naștere".
- În timpul celorlalte două trimestre de sarcină, anumite medicamente pot avea efecte toxice asupra fătului în dezvoltare. Tetraciclina, de exemplu, luată în prima jumătate a perioadei de sarcină, poate încetini creșterea osoasă, poate împiedica formarea normală a smalțului dentar, provocând schimbarea culorii dinților sau apariția petelor.

Afectarea fătului de către medicamentele administrate în cursul sarcinii preocupă pacientele și medicii, dar dintre numeroasele medicamente aflate în uz, numai câteva s-au dovedit a fi nocive pentru făt. Aceste medicamente pot determina anomalii anatomice, precum cheiloschizis sau spina bifidă, sau fiziologice precum insuficiența renală sau dezvoltare fizică redusă. Efectele depind nu numai de medicamentul administrat, ci și de perioada gestației în care este administrat.

Creșterea și dezvoltarea fătului pot fi influențate de tratamentele medicamentoase administrate ulterior, în timpul sarcinii. Exemple de medicamente care pot influența dezvoltarea fetală sunt:

Antiinflamatoarele nesteroidiene	Constricția canalului arterial (începând din trimestrul al doilea)
Barbituricele	Dependență medicamentoasă la făt
Benzodiazepinele	Dependență medicamentoasă la făt
β - adrenoblocantele	Administrarea lor în cursul sarcinii poate determina retard fizic (acest efect a fost demonstrat în cazul atenololului și dedus în cazul celorlalte β – adrenoblocante)
Inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei	Insuficiență renală fetală sau neonatală
Medicamentele hipotiroidiene	Hipotiroidism fetal (când se administrează doze excesive)
Tetraciclinele	Decolorarea danturii; pot inhiba creșterea osoasă (expunerea la un tratament de scurtă durată în primul trimestu al sarcinii, nu s-a dovedit a fi nocivă)
Warfarină	Hemoragie cerebrală fetală (chiar și când international normalised ratio prezintă valori terapeutice)

Dacă practica chirurgicală în timpul sarcinii este, în continuare, un lucru dificil și necesită o mână experimentată din partea medicului, utilizarea anestezicelor nu pare să prezinte riscuri, deși nu ne aflăm încă în posesia datelor publicate în acest domeniu. Este încă prea puțin cunoscut în chirurgie faptul că administrarea dextranului (ca substituent al plasmei) în cursul nașterii, reprezintă un risc major pentru făt. Date recente, furnizate de specialiștii francezi (18 decese neonatale și 7 cazuri de sechele neurologice), impun o mai bună

informare a moaşelor pentru utilizarea altor substituenţi ai plasmei în cursul naşterii. Substanţele antiinflamatoare nesteroidiene se situează pe primul loc în grupul de substanţe terapeutice deosebit de periculoase pentru perioada de la sfârşitul sarcinii, cu atât mai mult, cu cât sunt frecvent folosite. Administrarea acestora în ultimele trei luni de sarcină trebuie evitată cu desăvârşire, sau supusă unor indicaţii obstetrice ce nu pot fi soluţionate în nici un alt mod (sub strictă supraveghere medicală) datorită înaltei toxicităţi cardiopulmonare şi renale, cât şi din cauza riscului de hemoragie la nou-născut (probleme grave legate de administrarea acidului acetilsalicilc au fost semnalate, chiar dacă apar foarte rar).

O altă practică frecventă constă în utilizarea unor preparate iodate cum au fost cele antiseptice cutanate în cursul sarcinii. Alte produse ar trebui utilizate datorită riscurilor apariţiei guşei prenatale şi a hipotiroidismului.

Recomandarea corticoizilor la femeia însărcinată pare inofensivă, dacă aceştea sunt administraţi în doze mici şi pentru puţin timp. În caz contrar, aceste substanţe pot provoca malformaţii embrionare şi, deci, trebuie însoţite de o atentă supraveghere biologică.

Tetraciclinele continuă a fi recomandate, deşi există o gamă mare de medicamente înlocuitoare. E necesar de atenţionat asupra riscului de colorare a dinţilor copiilor în urma absorbţiei ciclinelor luate de mamă în cursul sarcinii. Deaceea tetraciclinele nu trebuie administrate în cursul sarcinii, atât din cauza capacităţii lor de a colora dantura, cât şi de a inhiba creşterea osoasă. Totuşi, se întâmplă frecvent ca o tetraciclină recomandată pentru acnee să fie utilizată în mod eronat, pe o perioadă scurtă de timp, în primul trimestru al sarcinii. În absenţa oricăror altor factori de risc, un asemenea eveniment nu justifică, de regulă, întreruperea sarcinii pe baze medicale.

În general, personalul sanitar trebuie să fie foarte atent la cele două momente critice ale sarcinii: primul trimestru (în cursul căruia medicamentele pot provoca malformaţii congenitale) şi perioada dinainte de naştere (când apare riscul unor efecte nedorite în cursul naşterii şi la noul născut, după naştere). Ar trebui recomandate medicamente în cursul sarcinii, numai dacă efectele asupra sănătăţii mamei sunt probabil pozitive şi mai importante decât riscul prezentat pentru făt. Când nu există informaţii concrete asupra unui medicament (situaţie frecventă) este interzisă folosirea acestuia în cazul femeii gravide, sau care se presupune că ar fi însărcinată.

Tratamentul anticoagulant reprezintă o provocare, din moment ce nu numai warfarina prezintă efecte adverse asupra fătului, ci şi heparina nefracţionată, administrată în doză mare pe o durată lungă, poate determina demineralizarea osoasă la mame. Heparinele cu greutate moleculară mică pot reprezenta o soluţie.

Atenololul administrat în cursul sarcinii, pentru tratarea hipertensiunii arteriale esențiale, determină un risc de 25% de retard fizic intrauterin; alte β – adrenoblocante nu au fost studiate sistematic, dar se poate presupune că acest efect este determinat de toate medicamentele din această clasă. Deşi sugarii care au fost expuşi la atenolol, recuperează greutatea după naştere, este de preferat să se evite administrarea de β - adrenoblocante în cursul sarcinii. Metildopa deține recordul de siguranță în administrarea în cursul sarcinii.

Acidul acetilsalicilic poate determina hemoragii neonatale minore, atunci când este administrat în doze analgezice, cu câteva zile înainte de naştere. Acest efect nu a fost evidențiat în trialurile efectuate cu doze mici de acidul acetilsalicilic.

Ideal ar fi să nu se utilizeze medicamente, oricare ar fi ele, în timpul sarcinii. Dar acest lucru este rar. Este posibil ca anumite femei să fie obligate să ia medicamente. Acestea pot fi necesare pentru întreținerea sănătății mamei, sau pot avea efecte benefice asupra fătului în dezvoltare.

Majoritatea femeilor sunt puse în situația de a decide asupra utilizării medicamentelor la vârsta procreării sau în timpul sarcinii. O mare parte a informațiilor, necesare luării unei decizii, nu sunt prea clare. Este bine să se determine raportul dintre posibilele binefaceri în urma administrării unui anumit medicament şi riscurile pe care le conține.

Cea mai bună cale de a evita afectarea fătului, ca urmare a tratamentului medicamentos, este, în primul rând, evitarea administrării acestuia. Medicamentele pot fi administrate gravidei numai în cazul când beneficiul aşteptat depăşeşte posibilul risc pentru făt; este necesar după posibilitate de a evita administrarea preparatelor în primul trimestru al sarcinii.

Mai prioritar este administrarea remediilor medicamentoase, despre care este cunoscut că nu manifestă acțiune nefavorabilă la prescrierea lor în timpul graviditāții (dar nu a celor noi sau a celor puțin studiate în acest aspect), totodată în doze minime efective.

Despre unele preparate e bine cunoscut că exercită acțiune teratogenă, şi totodată nici un medicament nu trebuie considerat absolut inofensiv pentru a fi administrat în etapele precoce ale sarcinii.

În cazurile când este cunoscută posibila acțiune adversă a preparatelor, este necesar de a efectua o examinare specială. Toți medicii care prescriu medicamentele femeilor aflate la vârsta procreării trebuie să aibă în vedere apariția sarcinii şi trebuie să se gândească la sarcinile potențiale, înainte de a prescrie.

Pentru a-i ajuta pe specialişti să ia o decizie, în colaborare cu pacientele, toate medicamentele înscrise în Lista Model a Medicamentelor Esențiale ale Organizației Mondiale a Sănătății au fost clasificate de USP în patru grupe, în funcție de cunoştințele legate de utilizarea acestora de către femeile însărcinate. Acest

clasament cuprinde o gamă de medicamente, începând cu cele cunoscute ca fiind inofensive, până la cele care prezintă mari pericole. Criteriile de clasificare ale medicamentelor în aceste categorii nu sunt numai cele referitoare la defectele din naştere, sau faptul că s-au făcut sau nu cercetări asupra femeilor însărcinate. Au fost luate în considerare şi alte criterii, cum ar fi efectele ce se pot manifesta după primul trimestru de sarcină, sau la termen. Clasamentul în diferite grupuri a fost efectuat pornind de la informaţiile oferite de baza de date a USPDI (United States Pharmacopeial Drug Information) sau de literatura medicală.

Clasamentul medicamentelor a fost definit după cum urmează:

- *Grupa 1 - Recunoscute în general ca sigure*
- *Grupa 2 - Relativ sigure în cursul sarcinii*
- *Grupa 3 - Siguranţa utilizării nu este dovedită la femeile gravide.*
- *Grupa 4 – Provoacă defecte de naştere.*

Următoarele categorii de medicamente sunt trecute în **Lista Model a Medicamentelor Esenţiale ale OMS.** (Ediţia 1990, Organizaţia Mondială a Sănătăţii)

1. Anestezicele (inclusiv anestezicele generale, oxigenul, anestezicele locale şi medicamentele care se administrează preoperator.)

Utilizarea anestezicelor şi a premedicaţiei anestezice poate fi necesară sănătăţii mamei şi deci este inevitabilă în cursul sarcinii.

Majoritatea medicamentelor din această grupă terapeutică nu a fost suficient testată la oameni. Totuşi, diazepamul a fost asociat unor probleme la oameni, administrarea acestuia în timpul primului trimestru de sarcină sporeşte riscurile apariţiei defectelor din naştere. Pe de altă parte, utilizarea cronică a diazepamului în sarcină, poate duce la dependentă fizică cu simptome de sevraj la nou-născut.

Grupa 2: Lidocaină

Grupa 3: Atropină-parenteral; Bupivacaină; Hidrat de cloral; Eter anestezic; Halotan; Ketamină; Morfină; Protoxid de azot; Oxigen; Prometazină;Tiopental

Grupa 4: Diazepam - parenteral

2. Analgezice, antipiretice, antiinflamatoare nesteroidiene şi contra gutei (inclusiv analgezicele opioide şi neopioide) – Nici un medicament din această grupă a Listei Model a Medicamentelor Esenţiale nu a fost studiat în mod adecvat la oameni, deşi paracetamolul pare relativ sigur pentru femeile însărcinate. S-a demonstrat că acidul acetilsalicilic provoacă defecte din naştere la animale, dar acest lucru nu a fost dovedit şi la oameni. Cel mai mare risc pentru oameni apare în cursul celui de-al treilea trimestru de sarcină: utilizarea cronică în doze mari a acidului acetilsalicilic, poate prelungi durata gestaţiei, îmbolnăvirea sau moartea

fătului datorită reducerii funcţiei placentare dacă sarcina este mult prelungită, ca şi un travaliu dificil şi un risc sporit de hemoragie a mamei şi a copilului după naştere. Din aceleaşi motive ibuprofenul, indometacinul şi alte antiinflamatoare nesteroidiene nu sunt recomandate în cursul celui de-al treilea trimestru. S-a demonstrat că colchicina era teratogenă, fiind administrată şoarecilor şi hamsterilor şi au fost semnalate cazuri de anomalii congenitale umane.

Administrarea cronică, în cursul sarcinii a unor medicamente care provoacă dependenţă (creând obişnuinţă), cum este codeina şi morfina, duce la dependenţă fizică cu simptome de sevraj la nou-născut.

Grupa 2: Paracetamol

Grupa 3: Acid acetilsalicilic - utilizat timp limitat şi în doze mici; Alopurinol; Codeină; Ibuprofen – primul şi al doilea trimestru; Morfină; Petidină

Grupa 4: Acid acetilsalicilic-utilizare cronică şi în doze mari; Colchicină; Ibuprofenul în cursul trimestrului trei; Indometacina - al treilea trimestru

3. Antialergicele şi antianafilacticele

Grupa 2: Clorfenamină

Grupa 3: Dexametazonă; Epinefrină – parenteral; Prednisolonă

4. Antidoturi şi alte substanţe utilizate în tratamentul intoxicaţiilor –

În cazul intoxicaţiilor, viaţa mamei poate fi periclitată, iar utilizarea unui antidot devine necesară. Printre antidoturile cuprinse în Lista Model a Medicamentelor Esenţiale penicilamina prezintă cele mai mari riscuri potenţiale. Studii realizate pe animale au arătat faptul că penicilamina provoacă defecte din naştere şi au fost semnalate deja câteva cazuri la copii ale căror mame luaseră, în mod regulat penicilamină în cursul sarcinii.

Grupa 1: Carbon activat

Grupa 2: Naloxonă

Grupa 3: Atropină-parenteral; Deferoxamină; Dimercaprol; Ipecă; Metionină; Clorura de metiltioninium; Hexacianoferat de potasiu şi de fier deshidratat (Albastru de Prusia), Edetat de calciu; Nitrit de sodium

Grupa 4: Penicilamină

5. Antiepileptice. Utilizarea antiepilepticelor poate fi necesară atât sănătăţii mamei, cât şi a copilului. Au fost semnalate defecte din naştere şi alte afecţiuni legate de administrarea unui mare număr de substanţe anticonvulsivante; şi totuşi, este greu de stabilit o legătură directă între medicamentele

anticonvulsivante şi problemele care pot interveni ulterior. Cele mai mari riscuri potenţiale privind apariţia defectelor din naştere la oameni se datorează în primul rând diazepamului, fenobarbitalului şi acidului valproic; în acelaşi timp carbamazepina şi fenitoina au fost şi ele asociate cu anumite probleme apărute la naştere. Anomaliile semnalate se referă la fantele labiopalatine, fisurile palatine, malformaţii ale inimii, deficienţe ale tubului neural şi „sindromului hidantoinii fetale".

Grupa 3: Etosuximidă

Grupa 4: Carbamazepin; Diazepam-parenteral; Fenobarbital; Fenitoină; Acidul valproic

6. Antiinfecţioase. Deşi numeroase remedii antiinfecţioase nu au fost suficient testate pentru identificarea efectelor în cursul sarcinii, pentru alte medicamente antiinfecţioase există probe considerabile care indică o utilizare sigură (conform listelor din grupele 1 şi 2). Unele medicamente au ridicat probleme. De exemplu, s-a demonstrat că administrarea sistematică a tetraciclinei şi a doxiciclinei în a doua jumătate a perioadei de sarcină provoacă decolorarea dinţilor, împiedică formarea smalţului şi încetineşte creşterea oaselor fătului. Chinina a fost asociată şi ea cu apariţia unor defecte din naştere (inclusiv surditatea permanentă) şi cu naşterea unor feţi morţi, dar riscul pentru făt trebuie evaluat în raport cu pericolul malariei cu P. falciparum, care poate avea efecte fatale, mai ales în cursul sarcinii. Sulfadimezina şi celelalte sulfamide sunt, în general, considerate ca relativ sigure la începutul sarcinii; trebuie totuşi evitate cu puţin timp înainte de naştere din cauza riscului icterului la copil. După cum se arată într-un raport, metrifonatul provoacă malformaţii congenitale, dar o relaţie directă nu s-a stabilit în mod sigur; riscul schistosomiazei este, probabil, mai mare.

Utilizarea streptomicinei în cursul sarcinii provoacă surditatea copilului. Metronidazolul poate salva viaţa în cazul dizenteriei amibiene, dar administrarea ei este periculoasă pentru tratarea infecţiilor mai puţin grave la femeile însărcinate, mai ales în primul trimestru de sarcină.

6.1 <u>Medicamente antihelmintice</u> (inclusiv antihelmintice intestinale, antifilariene şi schistocomicide).

Grupa 2: Niclosamidă; Prazicuantel

Grupa 3: Dietilcarbamazină; Ivermectină; Levamizol; Oxamicină; Piperazină; Pirantel; Suramina sodică

Grupa 4: Albendazol - mai ales în timpul primului trimestru de sarcină; Mebendazol - mai ales în timpul primului trimestru; Metrifonatul; Tiabendazolul – mai ales în primul trimestru

6.2 Antibacteriene (inclusiv medicamentele antileproase, antituberculoase).

Grupa 2: *Amoxicilină; Ampicilină; Benzatin benzilpenicilină; Benzilpenicilină; Cloxacilină; Eritromicină; Metronidazol; Nitrofurantoină; Fenoximetil penicilină; Piperacilină; Procain benzilpenicilină; Spectinomicină, Sulfadimizină – în afară de finele sarcinii*

Grupa 3: *Cloramfenicol; Clofazimina; Dapsonă; Etambutol; Gentamicină; Isoniazidă; Isoniazidă+Rifampicină; Pirazinamidă; Rifampicină; Sulfatomexazol+Trimetoprimă; Tioacetazonă+Isoniazidă; Trimetoprim*

Grupa 4: *Doxiciclină; Streptomicină; Sulfadimizină – utilizată cu puțin înainte de naștere; Tetraciclina – utilizare sistematică.*

6.3 Antifungice

Grupa 1: *Nistatină*

Grupa 2: *Amfotericină B*

Grupa 3: *Flucitosină; Griseofulvină; Ketoconazol*

6.4 Antiprotozoare (inclusiv antiamibiene și antigirardiene, antileismaniene, antipaludice și tripanocide).

Grupa 3: *Beznidazol; Clorochină; Diloxanidă; Antimoniat de meglumină; Melarsoprol; Metronidazol; Nifurtimox; Pentamidină; Proguanil; Sulfadoxină+Pirimetamină; Suramină sodică*

Grupa 4: *Meflochină – mai ales în primul trimestru; Chinină; Tetraciclină - utilizare sistematică.*

6.5 Insectifuge

Grupa 3: *Dietiltoluamidă*

7. Medicamente antimigrenoase (pentru tratamentul crizelor acute și profilaxie). Paracetamolul și propranololul au fost semnalate ca producând anomalii congenitale umane. Studiile pe animale au demonstrat că acidul acetilsalicilic provoacă defecte din naștere, dar acest lucru nu a fost demonstrat și în cazul oamenilor. Cele mai mari riscuri pentru oameni apar în al treilea trimestru al sarcinii, când o utilizare cronică, în doze mari de acid acetilsalicilic provoacă o gestație prelungită, afectează sau omoară fătul, datorită unei funcții placentare scăzute, dacă sarcina este mult prelungită, antrenează un travaliu dificil și un risc sporit de hemoragie la mame și la copii după naștere. Ergotamina nu este recomandată din cauza efectelor ocitocice (contracții uterine).

Grupa 2: *Paracetamol*

Grupa 3: *Acid acetilsalicilic – utilizare permanentă pe termen scurt și în doze mici; Paracetamol; Propranolol*

Grupa 4: Acid acetilsalicilic – utilizare cronică și în doze mari; Ergotamina

8. Medicamente antineoplazice și imunosupresive (inclusiv imunosupresoarele, citotoxicele, hormonii și antihormonii) – Numeroși agenți antineoplazici și imunosupresivi sunt cunoscuți ca fiind periculoși pentru femeile însărcinate, mai ales în primele trei luni ale sarcinii. Anomaliile la naștere au fost semnalate dacă bărbatul sau femeia au luat anumite medicamente în momentul concepției. Pe de altă parte unele medicamente anticancerigene provoacă sterilitate.

Medicamentele antineoplazice și imunosupresive pot fi necesare dacă bolile tratate amenință viața pacientului. O evaluare a riscurilor și efectelor pozitive trebuie efectuată, deoarece toate aceste medicamente afectează, într-un fel sau altul, creșterea și structura celulelor. Majoritatea medicamentelor antineoplazice și imunosupresive nu au fost suficient studiate la om; cunoștințele actuale se bazează pe experimentele efectuate pe animale și, în ceea ce privește femeile însărcinate, pe experiența acumulată prin tratarea cu asemenea medicamente. Totodată, s-a constatat că agenții antineoplazici și imunosupresivi, inclusiv cei aparținând Grupei 4, nu prezentau tot atâtea riscuri și după a 15-a săptămână de sarcină.

În privința tratamentului anticancer la femeile însărcinate, este bine să se aștepte cât mai mult înaintea începerii terapiei. Ideal ar fi să se aștepte cel puțin 15 săptămâni de gestație. Terapia obișnuită poate fi aplicată, dar este mult mai recomandabil să se poată evita tratamentul.

Grupa 2: Folinat de calciul

Grupa 3: Dexametasonă; Prednisolonă

Grupa 4: Azatioprină; Bleomicină; Crisplatină; Ciclofosfamidă; Citarabină; Dacarbazină; Dactinomicină; Doxorubicină; Etinilestradiol; Etoposida; Fluoruracil – parenteral; Mercaptopurină; Metotrexat; Procarbazină; Tamoxifen; Vinblastină; Vincristină

9. Antiparkinsoniene.

Grupa 3: Biperidenă; Levodopă +Carbidopă

10. Medicamente utilizate în hematologie (inclusiv antianemice, anticoagulante și antagoniste). Surplusurile feroase și acidul folic pot fi utilizate, fără a prezenta un pericol, de către femeile însărcinate și se dovedesc necesare chiar și în cazul unei sarcini sănătoase. Warfarina provoacă anomalii congenitale (mai ales dacă este luată în primul trimestru de sarcină); aceasta mărește riscurile aso-

ciate hemoragiilor în cursul naşterii, atât pentru mamă, cât şi pentru copil. Dacă situaţia o impune, tratamentul cu warfarină ar trebui întrerupt după cea de-a 37-a săptămână de sarcină şi înlocuit cu heparină.

Heparina, deşi nu este testată în mod special pe oameni, nu pătrunde în placentă şi constituie un bun anticoagulant în timpul sarcinii.

Grupa 1: Sare feroasă; Sare feroasă+Acid folic; Acid folic
Grupa 3: Heparină; Hidroxocabalamină; Dextran – fier; Fitomenadionă; Sulfat de protamină
Grupa 4: Warfarină

11. Derivaţi ai sângelui şi succedanaţi de plasmă (inclusiv succedanatele de plasmă şi fracţiunile plasmatice) – Efectele acestor agenţi asupra femeilor însărcinate nu au fost testate în mod corespunzător. Derivatele sanguine şi înlocuitorii plasmatici pot fi totuşi necesari mamei.

Grupa 3: Albumina umană; Dextran 70; Concentratul de factori VIII; Complexul de factori IX (concentrat de factori de coagulare II, VII, IX, X); Poligelina

12. Medicamente utilizate în cardioangiologie (inclusiv antianginoase, antiaritmice antihipertensive, glicozidele cardiotonice, medicamentele contra şocului vascular şi antitromboticele) – Agenţii cardiovasculari se pot dovedi benefici pentru sănătatea mamei. Nu au fost semnalate probleme la oameni în privinţa acestor agenţi. Totuşi, numai câteva substanţe au fost testate pe animale şi considerate ca sigure pentru oameni.

Grupa 2: Hidroclorotiazidă; Lidocaină; Metildopă
Grupa 3: Acid acetilsalicilic – în doze mici; Captopril; Digitoxină; Digoxină; Dopamină; Trinitratul de gliceril; Hidralazină; Dinitrat de isosorbid; Nifedipină; Procainamidă; Propranonol; Chinidină; Reserpină; Nitroprusiat de sodiu; Verapamil

13. Medicamente utilizate în dermatologie (inclusiv antifungice topice, antiinfecţioase, antiinflamatoare şi antipruriginoase, astringenţi, keratoplastice şi keratoliticele, scabicidele şi pediculicidele, ca şi fotoprotectoarele). Chiar dacă majoritatea medicamentelor aplicate pe piele nu au fost studiate în mod corespunzător la femeile însărcinate, în general, se presupune că acestea nu sunt periculoase pentru sarcină, mai ales dacă aceste medicamente sunt aplicate pe zone intacte ale pielii şi pentru perioade limitate. Există totuşi şi excepţii. Fluoruracilul topic nu este recomandat femeilor însărcinate, căci poate fi însoţit de o absorbţie sistemică, existând suspiciunea că aceasta ar provoca anomalii congenitale. Răşina de podofil este absorbită sistemic şi provoacă anomalii la

naştere; pentru femeile însărcinate ar trebui să se recurgă la alte metode pentru înlăturarea verucilor.

Grupa 1: Nistatină

Grupa 2: Neomicină+Bacitracină; Miconazol; Mupirocină; Permetrină; Sulfadiazim argentic

Grupa 3: Diacetat de aluminiu; Acid p-aminobenzenic; Acid benzoic+Acid Salicilic; Benzofenonii; Peroxid de benzoil; Benzoat de benzil; Betametasonă; Loţiune cu calamină; Gudron de huilă; Ditranol; Lindan; Hidrocortizon; Clorură de metirozaniliniu; Acid salicilic; Sulfat de Seleniu

Grupa 4: Fluoruracil-topic; Răşină de podofil

14. Produse pentru diagnostic (inclusiv în oftalmologie şi produse de contrast). Majoritatea agenţilor de diagnostic nu au fost suficient testaţi în cazul oamenilor. Chiar dacă agenţii de diagnostic nu sunt utilizaţi decât pentru perioade foarte scurte de timp, iodul prezent în majoritatea acestora poate bloca funcţia tiroidiană a fătului; pe de altă parte, aceasta nu exclude în mod necesar utilizarea lor la femeile însărcinate la care aceste proceduri de diagnosticare sunt indispensabile.

Radiografia de contrast a abdomenului nu este, în general, recomandată în cursul sarcinii din cauza riscurilor de expunere a fătului la radiaţii.

Grupa 2: Tropicamidă

Grupa 3: Amidotrizoat; Sulfat de bariu; Fluoroscină; Acid iopanoic; Iotroxat; Propiliodon

15. Dezinfectante şi antiseptice. Deşi majoritatea antisepticelor aplicate pe piele nu au fost testate după toate criteriile la femeile însărcinate, în general nu se presupune că aceste substanţe ar avea o acţiune nefastă asupra fătului, mai ales dacă sunt administrate pe porţiuni intacte ale pielii şi pentru o perioadă foarte scurtă de timp.

Grupa 2: Clorhexidină

Grupa 3: Peroxid de hidrogen; Iod-topic

16. Diuretice. Mai multe diuretice cuprinse în Lista Model a Medicamentelor Esenţiale nu au fost testate pe animale şi aparent, nu provoacă anomalii congenitale.

Grupa 2: Amilorid; Hidroclortiazidă; Spironolactonă

Grupa 3: Furosemid; Manitol

17. Medicamente administrate în gastroenterologie (inclusiv antiacidele și alte substanțe antiulceroase, antiemeticele, antihemoroidale, antiinflamatoarele, antispasticele și antidiareicele)

Grupa 2: Cimetidină; Metoclopramidă; Sulfasalazină

Grupa 3: Hidroxid de aluminiu; preparatele antihemoroidale – anestezic local, astringent și medicament antiinflamator; Atropina; Codeina; Hidrocortizon – rectal; Hidroxid de magneziu; Sărurili pentru rehidratarea orală (soluție gluco – electrolitică); Prometazină; Sene; Citrat de sodiu

18. Hormoni, alte medicamente utilizate în endocrinologie și contraceptive (inclusiv hormonii suprarenali și corticoizii sintetici, androgenii, contraceptivele, estrogenii, antidiabeticele, inductori ai ovulației, progestativele, hormoni tiroidieni și antitiroidieni). Unii agenți sunt cunoscuți ca nepericuloși în cursul sarcinii, în timp ce alții implică riscuri considerabile pentru femeia gravidă și făt.

Insulina nu prezintă nici un pericol pentru sarcină. Agenții antidiabetici orali (de exemplu, tolbutamida) nu au fost testați pe oameni; totuși, utilizarea lor în cursul sarcini nu este, în general, recomandată, deoarece femeia însărcinată diabetică trebuie să aibă un control riguros al cantității de zahăr din sânge, prin asigurarea insulinei injectabile.

Levotiroxina, ca substituient al hormonului tiroidian, nu prezintă pericol pentru femeia însărcinată. Iodura de potasiu, ca și propiltiouracilul reduc funcția tiroidiană a fătului și provoacă gușă. Este bine să se analizeze cu multă grijă riscurile și beneficiile posibile.

Adrenalina nu figurează printre substanțele periculoase pentru sarcina umană, chiar dacă anumite teste pe animale au relevat o probabilitate destul de mare a riscurilor pentru făt la animale. Copiii, ale căror mame au utilizat doze mari de adrenocorticoizi în timpul sarcinii (în special, când dozele depășeau necesarul pentru o terapie de înlocuire), ar trebui urmăriți în caz de hipoadrenalism (de exemplu, puțină febră, pierderea poftei de mâncare pentru mai mult timp, vomă, letargie, deshidratare) și, în acest caz să se adopte o terapie de înlocuire dacă este necesar.

Anumiți hormoni, estrogeni, progestative și androgeni pot fi asociați cu anumite probleme apărute la făt, atunci când sunt administrați femeilor însărcinate. Riscurile, ca și efectele pozitive trebuie evaluate cu multă grijă înainte de utilizare.

În ceea ce privește spermicidele, cum ar fi nonoxinolul, se pare că, în general, nu sporesc riscurile de avort spontan sau anomalii congenitale grave, când sunt utilizate în momentul concepției sau în perioada apropiată concepției, ca și în cursul sarcinii. Riscurile de avort spontan sunt mai mari în cazul dispozitivelor intrauterine ce conțin cupru.

Grupa 1: Injecţia cu insulină solubilă; Insulina cu acţiune intermediară; Levotiroxina

Grupa 2: Prezervativele cu nonoxinol; Diafragmele cu nonoxinol

Grupa 3: Dexametazonă; Etinilestradiol+Levonorgestrel; Etinilestradiol+ Noritesteronă; Fludrocortizonă; Hidrocortizoăn; Prednisolon; Tolbutabidă

Grupa 4: Clomifen; Dispozitivele intrauterine conţinând cupru; Etinilestradiol; Acetat de medroxi – progesteron (depozit); Noretisteronă; Enantat de Noretisteronă; Iodura de potasiu; Propiltiouracil; Testosteron

19. Preparatele imunologice (inclusiv produsele cu scop diagnostic, sărurile şi imunoglobulinele, vaccinurile). Majoritatea agenţilor imunologici nu au fost studiaţi în mod corespunzător la femeile însărcinate. În anumite cazuri, un agent imunologic va fi necesar pentru sănătatea mamei. Anumite produse imunologice nu sunt indicate adulţilor în general (de exemplu, combinarea vaccinului contra difteriei – tusei convulsive – tetanosului). Altele nu sunt, în general, recomandate femeilor însărcinate, datorită complicaţiilor posibile, cu condiţia că riscul contactării bolii, prevenite de vaccin, să fie redus (de exemplu, rujeola – oreionul – rubeola, infecţie meningococică, poliomielita).

Grupa 3: Imunoglobulina umană anti – D; Serul antirabic hiperimun; Serul antiscorpion; Imunoglobulină umană antitetanică; Serul antiviperin; Vaccin BCG; Antitoxina difterică; Vaccin antidifteric-antitetanic – antitusă convulsivă; Vaccin antidifteric – antitetanic; Vaccin antihepatită B; Imunoglobulină umană normală; Vaccin antigripal; Vaccin antirujeolic – antiurlian – antirubeolic; Vaccin antiurlian; Vaccin antimeningococic; Vaccin antipoliomielitic – inactivat; Vaccin antipoliomielitic – viu atenuant; Vaccin antirabic; Vaccin antirubeolic; antitoxina tetanică echină; vaccin antitetanic; Tuberculină derivată proteinică purificată (PPD) ; Vaccin antitifoidic; Vaccin antiamaril.

20. Relaxante musculare (acţiune periferică) şi inhibitori ai colinesterazei

Grupa 3: Gallamină; Neostigmină; Piridostigmină Suxametoniu

21. Preparate utilizate în oftalmologie (inclusiv antiinfecţioasele, antiinflamatoarele, anestezicele locale, mioticele şi antiglaucom, ca şi midriaticele) – Majoritatea preparatelor oftalmologice din Lista Model a Medicamentelor Esenţiale sunt aplicate direct, la nivelul ochiului. După o observaţie atentă, se poate spune că acestea, nu prezintă vre-un pericol pentru făt.

Grupa 2: Nitrat de argint; Tetraciclină oftalmică

Grupa 3: Acetazolamidă; Atropina; Epinefrină; Gentamicină; Idoxuridină; Pilocarpină; Prednisolonă; Tetraciclină; Timolol

22. Ocitocice şi antiocitocice – Utilizarea ergometrinei şi oxitocinei în afara perioadei apropiate naşterii nu este recomandată datorită proprietăţilor ocitocice (contracţii uterine).

Grupa 3: Salbutamol

Grupa 4: Ergometrină; Oxitocină

23. Soluţia pentru dializa peritoneală

Grupa 3: Soluţie pentru dializa peritoneală

24. Medicamente psihotrope – Utilizarea psihotropelor de către femeile însărcinate trebuie efectuată sub strictă observaţie. Majoritatea agenţilor nu au fost suficient testaţi în cazul sarcinii. Acţiunele esenţiale asupra fătului ale acestor substanţe, care au efecte asupra psihicului (de exemplu, tranchilizante, antipsihotice), sunt surse de îngrijorare în ceea ce priveşte riscurile. Toţi agenţii acestor subgrupe pot afecta funcţia cerebrală a fătului, cu efecte tardive. Litiul nu este recomandat în sarcină, în special în primul trimestru, datorită riscurilor potenţiale privind anomaliile la naştere. Utilizarea diazepamului în primul trimestru de sarcină poate spori riscul anomaliilor congenitale. Pe de altă parte, o utilizare sistematică a diazepamului în tot cursul sarcinii poate duce la dependenţă fizică asociată simptomelor de sevraj la nou – născut.

Grupa 3: Amitriptilină; Clorpromazină; Flufenazină; Haloperidol

Grupa 4: Diazepam; Carbonat de litiu

25. Medicamente utilizate în pulmonologie (inclusiv antiastmaticele şi antitusivele)

Grupa 2: Acid cromoglicic

Grupa 3: Aminofilină; Beclometazonă; Codeină; Efedrină; Epinefrină; Salbutamol

26. Soluţii de corectare ale tulburărilor hidroelectrolitice şi acidobazice – Aceşti agenţi nu au fost testaţi pe femeile însărcinate. Deşi utilizarea lor neadecvată poate contribui la apariţia unor probleme medicale la femeia însărcinată, este puţin probabil ca aceştia să provoace anomalii la naştere, sau alte probleme legate de sarcină.

Grupa 3; Glucoză – parenteral; Glucoza cu clorură de sodiu – parenteral; Săruri pentru rehidratarea orală (pentru soluţia gluco –

electrolitică); Clorura de potasiu; Bicarbonatul de sodiu – parenteral; Clorura de sodiu– parenteral; Lactatul de sodiu, soluție compusă; Apă injectabilă

27. Vitamine și săruri minerale. Vitaminele și sărurile minerale sunt necesare femeii gravide sănătoase, dar trebuie administrate în anumite doze. Dozele mari (megadozele) trebuie evitate. Vitaminele solubile în lipide (ergocalcifrolul și retinolul) folosite în exces sunt stocate în corp și prin urmare, prezintă cele mai mari riscuri, în cazul în care cantitatea luată este mult prea mare. Nu s-a semnalat nici o problemă pentru femeile însărcinate în cazul administrării unei cantități zilnice normale de retinol. Dozele excesive de retinol au provocat anomalii. Iodul, în cantitate excesivă, reduce funcția tiroidiană a fătului și provoacă gușa.

Grupa 1: Pridoxină; Tiamină
Grupa 2: Riboflavină; Fluorura de sodiu
Grupa 3: Acid ascorbic; Gluconatul de calciu – parenteral; Ergocalciferol; Nicotinamidă; Retinol pentru ingestie conform regimului dietetic normal
Grupa 4: Iod; Retinol – doze mari

Din cele relatate e de menționat, că deși clasificările nu relevă întotdeauna indicații clare care să permită evaluarea riscurilor și a efectelor pozitive ale unui medicament, acestea ajută la completarea într-o oarecare măsură, a lacunelor în cunoștințele privind administrarea unui medicament nepericulos în cursul sarcinii. Trebuie totuși să se țină seama și de elementele necunosute. De exemplu, efectele pe termen lung ale unui medicament utilizat înainte de concepție, în timpul sarcinii, al nașterii sau travaliului, se pot manifesta după mulți ani de la administrare.

Posibilitatea prescrieri medicamentelor în graviditate este discutabilă. Pe de o parte, acutizarea unor boli sau apariția altora pot influența negativ dezvoltarea fătului. Pe de altă parte – medicamentele pot influența semnificativ asupra dezvoltării fătului. În rezolvarea problemei e necesar de a considera următoarele principii, unde cele mai bune sfaturi ar putea fi:

- graviditatea – stare fiziologică, însoțită de apariția diferitor simptome, dintre care doar numai o parte necesită utilizarea medicamentelor;
- indicarea profilactică a medicamentelor în timpul gravidității necesită a fi strict argumentată. Așa, asocierea polivitaminelor și preparatelor de fier în raționul tuturor femeilor, socotit anterior obligatoriu, este irațional. Totodată, în timpul gestației și alăptării, în caz de o endemie în regiunea dată a unui sau altui element, atunci este indicată administrarea profilactică a medicamentului, ce restituie carența microelementului dat (de exemplu caliu iodid);

- este necesar de a lua în considerare durata tratamentului, care depinde de selecția preparatului.
- femeile însărcinate nu trebuie să ia medicamente, decât în cazul în care este absolut necesar, iar în acest caz, numai cu avizul medicului sub observația căruia se află sarcina.
- în cazul femeilor care trebuie să urmeze tratamentul medicamentos, deciziile sunt mai complicate. Sfaturile cu privire la riscurile și beneficiile tratamentului și riscurile întreruperii tratamentului trebuie oferite înainte de apariția sarcinii. În cazul medicamentelor anticonvulsivante este important să se administreze acid folic 4 mg/zi, înainte de momentul concepției. Nu s-a demonstrat că acidul folic împiedică apariția anomaliilor fetale, asociate medicației anticonvulsivante, dar, teoretic, aceasta ar trebui să aibă loc.

Mai jos (tab. 11) sunt prezentate medicamentele capabile de a manifesta acțiune nefavorabilă la administrarea lor în timpul sarcinii, cu indicarea perioadelor în deosebi mai periculoase. Datele se bazează pe rezultatele cercetărilor clinice; pentru unele medicamente noi sunt prezentate datele cercetărilor pe animale.

Lipsa remediului medicamentos în lista prezentată nu prevede inofensivitatea lui. E necesar de menționat, că datele, prezentate în listă, nu întotdeauna corespund părerii producătorului.

Tabelul 11

Lista medicamentelor care necesită evitare sau administrare cu precauție în graviditate

Medicamentul (trimestru)	Comentarii
1	2
α_1- adrenoblocantele	Nu sunt date despre efectul teratogen; producătorul recomandă administrarea numai dacă beneficiul depășește riscul potențial
β- adrenoblocantele	Poate fi reținerea creșterii fătului, hipoglicemie și bradicardie la nou-născut; riscul este mai mare în hipertensie gravă
Abciximab	Contraindicat sau cu precauție.
Acarboză	Producătorul recomandă de a evita administrarea
Acebutololul	v. β- Adrenoblocantele
Aceclofenacul	v. AINS
Acenocumarol	Contraindicat

1	2
Acetazolamidă	Se recomandă de evitat utilizarea
Aciclovir	Utilizarea e limitată, se recomandă utilizarea doar atunci cînd efectul dorit e mai presus ca potențialul risc. În cadrul utilizării locale are loc o absorbție limitată
Acid acetilsalicilic	Scade agregarea trombocitelor şi creşte riscul hemoragiei, încetineşte începutul şi timpul travaliului cu hemoragii masive. E necesar de evitat folosirea dozelor analgezice pe parcursul ultimilor saptămîni de sarcină. La utilizarea dozelor mari e posibilă închiderea ductului arterial la făt şi o hipertensiune pulmonară stabilă, icter nuclear la nou-născut.
Acid alendronic	v. Bifosfonații
Acid chenodezoxicolic	Există un risc teoretic de acțiune asupra metabolismului fătului
Acid etacrinic	Micşorarea masei corporale a fătului în experiențele pe animale. Categoria B FDA
Acid hamolenic	Producătorul recomandă de administrat cu precauție (dar în experiențele pe animale nu s-au găsit efecte teratogene)
Acid mefenamic	Contraindicat în trimestrul 3. Se recomandă de evitat utilizarea
Acid nalidixic	v. Chinolonele
Acid nicotinic	Contraindicat.
Acid tiaprofenic	v. AINS
Acid tiludronic	v. Bifosfonații
Acid tolfemanic	v. AINS
Acipimox	Contraindicat.
Acitretină (1, 2, 3)	Teratogenitate; trebuie de luat măsuri efective de contracepție nu mai puțin de o lună până la tratament, în timpul tratamentului şi 2 ani după încetarea administrării
Acrivastină	Nu se recomandă de utilizat în timpul sarcinii
Adapalenă	Teratogen în experiențele pe animale; producătorul recomandă de a lua măsuri efective de contracepție în timpul tratamentului

1	2
Agonişti $5HT_1$ – receptorilor	Utilizarea este limitată, producătorul recomandă de a evita administrarea, în afară de cazurile, când predomină beneficiul pentru gravidă faţă de riscul pentru făt
AINS	Majoritatea producătorilor recomandă de evitat administrarea (sau de administrat numai dacă efectul aşteptat depăşeşte riscul potenţial), ketorolac este contraindicat în sarcină şi naştere
AINS (3)	La administrarea regulată poate fi închiderea prematură a circulaţiei arteriale la făt şi hipertensie pulmonară stabilă la nou-născut. Reţinerea naşterii şi naşteri prelungite
Alapinină	Contraindicat sau cu precauţie (după indicaţii vitale).
Alcool (1,2)	Folosirea regulată, zilnică are acţiune teratogenă (sindrom alcoolic la făt); poate duce la reţinerea creşterii fătului; folosirea unică nu este periculoasă
Alcool (3)	La nou-născuţii mamelor alcoolice se dezvoltă „sindromul rebound"
Alfuzosin	Contraindicat.
Allopurinol	Date despre toxicitate lipsesc; producătorul recomandă administrarea, numai când lipseşte un preparat mai puţin periculos sau când boala este periculoasă pentru mamă sau nou-născut
Alprazolam	v. Benzodiazepinele
Alprostadilul (numai în administrarea prin uretră la bărbaţi)	Producătorul recomandă folosirea condomului
Alteplază	v. Streptokinaza
Altretamină	v. Remediile citotoxice
Amantadină	Exercită acţiune embriotoxică şi teratogenă. Se recomandă de evitat utilizarea
Amfotericină	Nu există date despre acţiunea nocivă în timpul sarcinii, dar producatorul recomandă utilizarea doar atunci cînd efectul dorit e mai presus ca potenţialul risc
Amicacină	Se recomandă de indicat doar în caz de necesitate (sub controlul concentraţiei plasmatice). Contraindicat în trimestrul 2,3

1	2
Amifostină	Informaţie lipseşte; producătorul recomandă de evitat administrarea
Amilorid	v. Diureticele
Aminofilină	Posibil provoacă excitare şi apnee la nou-născut. Contraindicat în trimestrul 3
Aminoglicozidele (2, 3)	Afectarea nervului auditiv sau vestibular, posibilitatea complicaţiilor e mai mare la primirea streptomicinei; scăzută la primirea gentamicinei şi tobramicinei, dar şi ultimele trebuie de administrat numai în caz de necesitate (sub controlul concentraţiei plasmatice)
Aminoglutetimidă	Trebuie de evitat administrarea; toxicitate în experienţele pe animale, poate să deregleze dezvoltarea sistemului genital la făt
Aminopterin	Multiple anomalii, reţinerea postnatală în dezvoltarea fătului, anomalii ale părţii cranio-faciale, moartea fătului. Absolut contraindicat.
Amiodaronă (2, 3)	poate fi riscul de dezvoltare a guşei la nou-născut; se administrează numai în lipsa preparatului alternativ
Amitriptilină	v. Antidepresivele triciclice
Amlodipină	Majorarea frecvenţei morţii intrauterine a fătului în experienţele pe animale. Categoria C FDA
Amorolfină	Lipseşte informaţia; foarte rău se absoarbe, dar producătorul recomandă de evitat administrarea
Amoxapină	v. Antidepresivele triciclice
Amoxicilină	E posibil a fi utilizată
Ampicilină	E posibil a fi utilizată
Anabolicele	Edem. Contraindicat
Anabolicele steroidene (2, 3)	Masculinizarea fătului de sex feminin
Analgezicele	v. Analgezicele opioidele; Nefopam, AINS, Paracetamol
Analgezicele narcotice	v. Analgezicele opioide
Analgezicele opioide (3)	Inhibarea centrului respirator la nou-născut; sindromul rebound la nou-născut, dacă femeia în timpul graviditãţii a întrebuinţat analgezicele opioide; încetinirea evacuaţiei conţinutului stomacal şi riscul pneumoniei aspirative la femei în timpul naşterii

1	2
Androgenii	Virilizare, scurtarea membrelor, anomalii ale traheii, esofagului, defecte ale sistemului cardiovascular. Absolut contraindicat.
Anestezicele generale (3)	Inhibarea respirației la nou-născut
Anestezicele inhalatorii (halotan)	Avorturi spontane. Absolut contraindicat.
Anestezicele locale (3)	În doze mari inhibă respirația la nou-născut; hipotonie, bradicardie după administrarea paracervicală sau epidurală; methemoglobinemie la făt la administrarea prilocainei și procainei
Anticoagulantele perorale (1, 2, 3)	Anomalii înnăscute la făt, hemoragii la nou-născut
Antidepresivele	v. Preparatele separate (grupele preparatelor)
Antidepresivele (inhibitorii recaptării serotoninei) (1, 2, 3)	Producătorul recomandă administrarea numai dacă efectul potențial depășește riscul posibil (nu sunt date despre teratogenitate); reacții adverse la administrarea sertralinei animalelor (producătorul recomandă de evitat administrarea)
Antidepresivele triciclice și analogii lor (1, 2, 3)	Tahicardie, excitare și spasme musculare la nou-născuți la administrarea imipraminei
Antihistaminicele	Nu sunt date despre teratogenitate; în unele cazuri producătorul recomandă de evitat administrarea în timpul graviditătii. Astenizolul, mizolastinul nu sunt recomandate în timpul graviditătii
Antipirină	Purpură, methemoglobinemie, agranulocitoză. Contraindicat
Apomorfină	Trebuie de evitat administrarea
Astemizol	Contraindicat în trimestrul 1 și 3
Atenolol	v. β- Adrenoblocantele
Atorvastatină	v. Statinele
Atropină	Utilizarea în sarcină este posibilă.
Auranofină	Producătorul înștiințează despre efectul teratogen în experiențele pe animale; trebuie de folosit măsuri efective de contracepție – în timpul și nu mai puțin de 6 luni după tratament

1	2
Aurotiomalat (I, II, III)	Producătorul recomandă de evitat administrarea.
Azametoniu bromură	Este prezent pericolul de înrăutățire a circulației feto-placentare cu dezvoltarea hipoxiei intrauterine și moartea fătului, deasemenea și pericolul ocluziei intestinale dinamice la mamă și făt. De utilizat cu precauție.
Azapropazonă	v. AINS
Azatadină	v. Antihistaminicele
Azitromicină	Se recomandă utilizarea doar în absența preparatelor alternative
Aztreonam	Producătorul recomandă de administrat numai în caz de lipsă a preparatelor alternative.
Baclofen	Producătorul recomandă de a evita administrarea (date despre efectul teratogen lipsesc)
Barbituricele (3)	Toxicitate în experiențele pe animale sindromul re-bound la nou-născuți; vezi de asemenea fenobarbitalul
Beclometazonă dipropionat	Este posibil a fi uitilizat
Benperidol	v. Remediile antipsihotice
Benzodiazepinele	Trebuie de evitat administrarea (în ultimele săptămîni de sarcină sau în timpul nașterii dozele mari pot duce la hipotermie, hipotonie și inhibarea respirației la nou-născut); la administrarea cronică gravidei, la nou-născut poate apărea sindromul rebound
Betametasonă	Avantajul de la utilizare de exemplu în astmul bronșic este mai mare decît pericolul reacțiilor adverse, dozele sistemice mari pot provoca inhibarea funcției suprarenalelor la făt și nou-născut. În timpul nașterii parturientei trebuie de întrodus doze adecvate de glucocorticoizi, este necesar o observație minuțioasă în caz de reținere a lichidului.
Betaxolol	v. β- adrenoblocantele
Bezafibrat	v. Clofibratul
Bifosfonații	Producătorul recomandă de evitat administrarea
Biscumacetat de etil	Contraindicat.

1	2
Bisoprolol	v. β- Adrenoblocantele
Blocantele canalelor de Ca^{2+}	Pot inhiba activitatea naşterii, după datele producătorului diltiazemul şi unele dihidropiridone sunt teratogene în experienţele pe animale; înainte de administrare trebuie de ţinut cont de riscul pentru făt şi riscul hipertensiunei arteriale necontrolate la gravide
Blocantele receptorilor angiotensinei II (Valsartan, Irbesartan, Candesartan, Losartan, Telmisartan, Eprosartan)	Exercită acţiune fetotoxică în experienţele pe animale, pot provoca oligoamnion, hipotensiune arterială la mamă, hiperpotasemie, insuficienţă renală, anurie, hipoplazia craniului şi pulmonilor, deformări maxilo-faciale şi vicii cardiace la făt, retenţia dezvoltării intrauterine, prematuritatea şi moartea fătului şi nou-născutului. Contraindicat.
Bretiliu tosilat	Contraindicat. Categoria C FDA
Bromazepam	v. Benzodiazepinele
Bromfeniramină	v. Antihistaminicele
Buclizină	v. Antihistaminicele
Budesonid	Beneficiu după administrare e mai presus ca riscul administrării, dozele sistemice mari pot provoca inhibarea funcţiei suprarenalelor la făt şi nou-născut. În timpul naşterii parturientei trebuie de întrodus doze adecvate de glucocorticoizi, e necesar o observare minuţioasă în caz de reţinere a lichidului.
Bumetanidă	v. Diureticele
Bupivacaină	v. Anestezicele locale
Buprenorfină	v. Analgezicele opioide
Buserilină	Trebuie de evitat administrarea
Buspironă	Producătorul recomandă de evitat administrarea (toxicitate în experienţele pe animale)
Cabergolină	La apariţia ciclurilor regulate ovulatorii producătorul recomandă de sistat administrarea cu o lună înainte de concepţia presupusă (cu toate că date despre teratogenitate lipsesc)
Calcipotriol	Producătorul recomandă de evitat

1	2
Calcitonină	Informaţia lipseşte
Canamicină	Se recomandă utilizarea doar în cazuri de excepţie, (sub controlul concentraţiei plasmatice). Contraindicat în trimestrul 2 şi 3.
Candesartan	v. Inhibitorii enzimei de conversie
Capreomicină	În experienţe pe animale s-a determinat efect teratogen.
Captopril	v. Inhibitorii enzimei de conversie
Carbamazepină (1)	Posibil efect teratogen, inclusiv riscul mărit de defect al tubului neural (se recomandă examinarea, observarea şi doze adecvate de acid folic, de exemplu 5 mg/zi); v. de asemenea şi remediile antiepileptice
Carbamazepină (3)	În legătură cu aceea că unele antiepileptice pot provoca hemoragii la nou-născut, producătorul recomandă administrarea profilactică a vitaminei K_1 gravidei până la naştere (de asemenea şi nou-născutului)
Carbenoxolonă (3)	De evitat; duce la reţinerea Na şi la edeme
Carbimazol (2, 3)	Guşă şi hipotireoidism la nou-născut; posibil aplazia pielei la nou-născut
Carvedilol	v. β- adrenoblocantele
Cefaclor	Nu sunt date despre acţiunea nocivă a preparatului
Cefalexin	Nu sunt date despre acţiunea nocivă a preparatului
Cefamandol	Nu sunt date despre acţiunea nocivă a preparatului
Cefaperazon	Nu sunt date despre acţiunea nocivă a preparatului
Cefatetan	Nu sunt date despre acţiunea nocivă a preparatului
Cefatoxim	Nu sunt date despre acţiunea nocivă a preparatului
Cefaxitin	Nu sunt date despre acţiunea nocivă a preparatului
Cefazolină	Nu sunt date despre acţiunea nocivă a preparatului.
Cefepim	Nu sunt date despre acţiunea nocivă a preparatului
Cefexim	Nu sunt date despre acţiunea nocivă a preparatului
Cefradin	Nu sunt date despre acţiunea nocivă a preparatului
Ceftazidim	Nu sunt date despre acţiunea nocivă a preparatului
Ceftibuten	Nu sunt date despre acţiunea nocivă a preparatului
Ceftriaxon	Nu sunt date despre acţiunea nocivă a preparatului
Cefuroxim	Nu sunt date despre acţiunea nocivă a preparatului
Celiprolol	v. β- adrenoblocantele

1	2
Cervistatină	v. Statinele
Cetirizină	Se recomandă de evitat utilizarea în timpul sarcinii
Chinidina	Pătrunde prin placentă în cantitate mică. Crește tonusul și stimulează contracțiile uterine, poate provoca avort spontan. Reținerea în dezvoltare psihică, ototoxicitate, glaucom înnăscut, anomalii ale sistemului genito-urinar, moartea fătului. Absolut contraindicat. Categoria C FDA
Chinină (1)	Dozele mari sunt teratogene; dar în malarie efectul de la tratament depășește riscul
Chinolonele (1, 2, 3)	De evitat – s-a depistat artropatia la animale
Ciclizină	v. Antihistaminicele
Ciclopentiazidă	v. Diureticele
Cicloserină	Nu sunt date despre acțiunea nocivă a preparatului
Cilazapril	v. Inhibitorii enzimei de conversie
Cilazapril	Pătrunde prin placentă în cantitate mică.
Cimetidină	Se recomandă de evitat utilizarea
Cinarizină	v. Antihistaminicele
Cinoxazină	v. Chinolonele
Ciprofibrat	v. Clofibrat
Ciprofloxacină (1,3)	Trebuie de evitat utilizarea, s-a demonstrat artropatie la animale
Ciproheptadină	Se recomandă de evitat utilizarea în timpul sarcinii.
Cisapridă	Producătorul recomandă de evitat administrarea
Cisatracuriu	Informația lipsește
Citostaticele	Provoacă vicii de dezvoltare (reținerea creșterii); moartea embrionului. Contraindicat
Cizaprid	Se recomandă de evitat utilizarea
Claritromicină	Date despre efectul nociv lipsesc, dar se recomandă utilizarea doar atunci cînd efectul dorit e mai presus ca potențialul risc
Clatribin	v. Remedii citotoxice
Clemastină	Nu se recomandă de utilizat în timpul sarcinii
Clindamicină	Date despre efecte negative lipsesc
Clobetasol	v. Glucocorticoizii

1	2
Clobetazon	v. Glucocorticoizii
Clofibrat (1, 2, 3)	De evitat, teoretic posibil acțiune asupra lungimii și dezvoltării embrionului
Clomifen	Posibil acțiune asupra dezvoltării fătului
Clomipramină	v. Antidepresivele triciclice
Clomociclină	v. Tetraciclinele
Clonazepan	v. Remediile antiepileptice
Clonidină	Pătrunde prin placentă, poate inhiba SNC fetal. Utilizarea în sarcină este posibilă. Categoria C FDA
Clopidogrel	Contraindicat.
Cloramfenicol	Agranulocitoză la făt, „sindromul surd" la nou-născuți, e posibil efectul teratogen. Contraindicat
Clordiazepoxid	v. Benzodiazepinele
Clorfeniramină	v. Antihistaminicele
Clormetiazol	De evitat, în special în I și a III-lea trimestru de sarcină
Clorochină	v. Remediile antimalarice
Clorotiazidă	v. Diureticele
Clorpromazină	v. Remediile antipsihotice
Clorpropamidă	v. Derivații sulfanilureei
Clortalidonă	v. Diureticele
Clortetraciclină	v. Tetraciclinele
Clozapină	Producătorul recomandă de evitat
Clozepat	v. Benzodiazepinele
Co-amoxiclav	Nu sunt date despre teratogenitate, dar producătorul recomandă de evitat (numai în strictă necesitate)
Codeină	Inhibă centrul respirator la nou-născut, dacă în timpul sarcinii gravida a utilizat în exces analgezice opioide se poate observa sindromul de suspendare la nou-născut. Încetinește evacuarea conținutului stomacal și riscul pneumoniei prin aspirație la femeie în timpul sarcinii
Colestiramină	Dereglarea absorbției vitaminelor și substanțelor nutritive din intestinul mamei. Contraindicat.
Compușii de bismut chelați	Producătorul recomandă de evitat administrarea

1	2
Contraceptivele perorale	Cercetările epidemiologice propun lipsa acțiunii negative asupra fătului, vezi de asemenea la preparate separate
Corglicon	Pătrunde prin placentă. Utilizarea în sarcină este posibilă. Categoria C FDA
Co-trimaxozol (1)	Teoretic este posibil efectul teratogen (antagonism cu acidul folic)
Co-trimaxozol (3)	Hemoliza eritrocitelor și methemoglobinemia la nou-născut; date despre riscul crescut al icterului nuclearla nou-născut sunt îndoielnice
Cromoglicat sodic	Nu sunt date despre efect negativ
Cvetiapină	Producătorul recomandă administrarea numai dacă efectul potențial depășește riscul
Danazol (1, 2, 3)	De evitat; are acțiune slabă androgenă și provoacă virilizarea fătului de sex feminin
Dapsonă (3)	Hemoliza eritrocitelor și methemoglobinemia la nou-născut; gravidei trebuie de administrat doze adecvate de acid folic
Demeclociclină	v. Tetraciclinele
Derivații sulfonilureei (3)	Induc vicii de dezvoltare; influențează negativ excreția bilirubinei în perioada postnatală, hipoglicemia la nou-născuți; gravidelor cu diabet zaharat li se administrează de obicei preparate de insulină; în tratamentul cu antidiabetice perorale administrarea lor se întrerupe nu mai puțin cu 2 zile înainte de naștere.
Desferoxamină	producătorul informează despre efectul toxic în experiențele pe animale
Desfluran	v. Anestezicele generale
Desmopresină	Acțiune ototoxică neînsemnată
Desogestrel	v. Contraceptivele perorale
Desonidă	v. Clucocorticoizii
Dexametason	Avantajul de la utilizare de exemplu în astmul bronșic sporește riscul, dozele sistemice mari pot provoca inhibarea funcției suprarenalelor la făt și nou-născut. În timpul nașterii parturientei trebuie de întrodus doze adecvate de glucocorticoizi, e necesar o observație minuțioasă în caz de reținere a lichidului.

1	2
Dexamfetamină	Producătorul recomandă de evitat administrarea (posibil efect embriotoxic)
Dextrometorfan	Inhibă centrul respirator la nou-născut, dacă în timpul sarcinii gravida a utilizat în exces analgezice opioide se poate observa sindromul de suspendare la nou-născut. Încetinește evacuarea conținutului stomacal și riscul pneumoniei prin aspirație la femeie în timpul sarcinii
Dextromoramidă	v. Analgezicele opioide
Dextropropoxifen	v. Analgezicele opioide
Dezoximetazonă	v. Glucocorticoizii
Diamorfină	v. Analgezicele opioide
Diazepam	v. Benzodiazepinele
Diazoxid (2, 3)	La administrarea îndelungată sunt posibile alopeția și scăderea toleranței la glucoză la nou-născuți; inhibă contractilitatea uterului în timpul nașterii
Diclofenac	Se recomandă de evitat utilizarea (sau se utilizează doar în cazuri cînd efectul dorit e mai presus ca riscul)
Didanozină	Informația lipsește, producătorul recomandă administrarea numai dacă efectul potențial depășește riscul posibil
Dietilstilbestrol	Adenocarcinoma vaginului, defectul colului uterin, penisului, hipotrofia scrotului. Absolut contraindicat.
Difenhidramină	Se recomandă de evitat utilizarea în timpul sarcinii
Difenilpiralină	v. Antihistaminicele
Difenoxilat	v. Analgezicele opioide
Diflunisal	v. AINS
Digoxina	Poate fi necesitate în schimbarea dozei
Dihidrocodeină	v. Analgezicele opioide
Dihidroergotamină	v. Ergotamina
Diltiazem	v. Blocantele canalelor de Ca^{2+}
Dimenhidrinat	v. Antihistaminicele
Dimetinden	Contraindicat în I trimestru.
Dipiridamol	Contraindicat în I trimestru.
Disopiramid (3)	Pot fi nașteri premature
Distigmină	Producătorul recomandă de evitat administrarea (poate stimula contracția uterului)

1	2
Disulfiram	Avorturi spontane, anomaliile membrelor, picior plat. Absolut contraindicat.
Diureticele	Nu se folosesc în tratamentul hipertensiei arteriale la gravide
Diureticele (1)	Producătorul recomandă de evitat administrarea acetazolamidei și furosemidei (toxicitate în experiențele pe animale)
Diureticele (3)	Tiazidele pot provoca trombocitopenie la nou-născut
Dobutamină	Cu precauție.
Domperidon	Se recomandă de evitat utilizarea
Dopamină	Provoacă cataractă și micșorarea supraviețuirii urmașilor în experiențele pe animale. Contraindicat. Categoria C FDA
Dotiepină	v. Antidepresivele triciclice
Doxazosină	v. α_1-Adrenoblocantele
Doxepină	v. Antidepresivele triciclice
Doxiciclină	Efect teratogen, modifică culoarea dinților, acțiune hepatotoxică. Contraindicat în trimestrul 2 și 3
Doxilamină	Se recomandă de evitat utilizarea în timpul sarcinii
Droperidol	v. Remediile antipsihotice
Econazol	Nu sunt date despre efecte negative
Efedrină	La administrarea parenterală posibil tahicardia fătului
Eformoterol	Producătorul recomandă administrarea numai când efectul potențial depășește riscul posibil
Enalapril	v. Inhibitorii enzimei de conversie
Encainidă	Categoria B FDA
Enfluran	v. Anestezicele generale
Enoxaparină	Producătorul recomandă de a evita administrarea (în afară de cazurile când lipsește preparatul alternativ mai puțin toxic)
Epinefrină	Pătrunde prin placentă, exercită acțiune teratogenă în experiențele pe animale. Categoria C FDA
Epoetină	Informația lipsește; producătorul recomandă de evitat administrarea (cu excepția de strictă necesitate)

1	2
Ergotamină	Avorturi spontane, simptome de iritare ale SNC. Absolut contraindicat.
Eritromicină	Nu sunt date referitoare la acțiunea dăunătoare
Esmolol	v. β- Adrenoblocantele
Estrogenii	Malformații cardiace congenitale, feminizarea genului masculin, anomalii ale vaselor. Absolut contraindicat.
Eter	v. Anestezicele generale
Etidronat	v. Bifosfonații
Etinilestradiol	v. Contraceptivele perorale
Etinodiol	v. Contraceptivele perorale
Etionamidă	E posibil acțiune teratogenă
Etodolac	v. AINS
Etofibrat	Contraindicat.
Etomidat	v. Anestezicele generale
Etopozidă	v. Remediile citotoxice
Etosuximidă (1)	Posibil efect teratogen; vezi remediile antiepileptice
Famciclovir	v. Aciclovirul
Famotidină	Se recomandă de evitat utilizarea, excepție sunt cazurile cînd beneficiu e mai presus ca riscul
Felodipină	v. Blocantele canalelor de calciu
Fenacetină	Nefrite, necroză hepatică în perioada postnatală. Contraindicat
Fenilefrină	Categoria C FDA
Fenilzină	v. Inhibitorii MAO
Fenindamină	v. Antihistaminicele
Fenindionă	v. Anticoagulantele perorale
Feniramină	v. Antihistaminicele
Fenitoină (1, 2, 3)	Anomalii înnăscute (se recomandă examinare specială); gravidei i se dau doze adecvate de acid folic (de exemplu 5 mg/zi); riscul hemoragiilor fetale – profilactic femeii înainte de naștere i se dă vitamina K (de asemenea nou-născutului). De luat în considerare că fracția preparatului legată cu proteinele sangvine poate fi schimbată fără a modifica conținutul fracției libere (active); vezi și remediile antiepileptice

1	2
Fenobarbital(1,3)	Anomalii înnăscute; risc de hemoragie la făt – indicația profilactică la femei înainte de naștere (de asemenea și nou-născutului) e vitamina K
Fenofibrat (1, 2, 3)	Producătorul spune despre toxicitatea în experiențele pe animale; vezi clofibratul.
Fenoprofenă	v. AINS
Fenotiazinele	v. Remediile antipsihotice
Fentanil	v. Analgezicele opioide
Fentolamină	Informația lipsește
Filgrastim	Toxicitate în experiențele pe animale; producătorul recomandă administrarea numai când efectul așteptat depășește riscul posibil
Finasteridă (1, 2, 3)	Este obligatorie contracepția; posibil feminizarea fătului de sex masculin
Flavoxat	Producătorul recomandă de evitat administrarea, afară de cazurile când lipsește un preparat alternativ mai puțin periculos
Flecainidă	Producătorul spune despre toxicitate în experiențele pe animale
Flucitozină (1)	Risc teratogen
Fluconazol	Se recomandă de evitat utilizarea (provoacă toxicitate în doze mari în cadrul experiențelor pe animale)
Fludarabină	v. Remediile citotoxice
Flufenazină	v. Remediile antipsihotice
Flunitrazepam	v. Benzodiazepinele
Flunizolidă	v. Glucocorticoizii
Fluocinolonă	v. Glucocorticoizii
Fluoxetin	Se recomandă de utilizat doar în cazurile cînd potențialul beneficiu e mai presus ca riscul posibil (nu sunt date despre teratogenitate)
Flurandrenolonă	v. Glucocorticoizii
Flurazepam	v. Benzodiazepinele
Flurbiprofen	v. AINS
Fluticazonă propionat	E posibilă administrarea medicamentului
Fluvastatină	v. Statinele
Fluvoxamină	v. Antidepresivele (inhibitorii recaptării serotoninei)

1	2
Foscarnet	Producătorul recomandă de evitat administrarea
Fosinopril	v. Inhibitorii enzimei de conversie
Framicetină	v. Aminoglicozidele
Furosemidă	v. Diureticele
Ganciclovir	Trebuie de evitat utilizarea-risc teratogen
Gemcitabină	v. Remediile citotoxice
Gemfibrozil	v. Clofibratul
Gentamicină	v. Aminoglicozidele
Gestodenă	v. Contraceptivele perorale
Gestrinonă (1, 2, 3)	De evitat administrarea
Glibenclamidă	v. Derivații sulfanilureei
Gliclazidă	v. Derivații sulfanilureei
Glicvidon	v. Derivații sulfanilureei
Glimepiridă	v. Derivații sulfanilureei
Glipizidă	v. Derivații sulfanilureei
Glucocorticoizii (2, 3)	Efectul de la administrare, de exemplu în astmul bronșic, depășește riscul administrării; dozele mari sistemice (mai mult de 10 mg de prednizolonă zilnic) pot inhiba funcțiile suprarenalelor la făt și nou-născut; în timpul nașterii femeei trebuie de administrat doze adecvate de glucocorticoizi; este necesar de examinat minuțios în caz de reținere a lichidului
Goserilină	Producătorul recomandă de evitat administrarea în timpul gravidității, de exclus graviditatea până la începutul tratamentului și de primit contraceptive nehormonale în timpul tratamentului
Granisetronă	Informația lipsește; producătorul recomandă de administrat numai în caz de necesitate
Grepafloxacină	v. Chinolonele
Griseofulvină	De evitat administrarea (efect fetotoxic și teratogen în experiențele pe animale); sunt necesare măsuri efective de contracepție în timpul și nu mai puțin de o lună după tratament (notă: scade efectul contraceptivelor perorale); la administrarea preparatului la bărbați de asemenea este necesară contracepția efectivă timp de 6 luni după tratament

1	2
Guanetidină (3)	Hipotensiune posturală şi scăderea circulaţiei utero-placentare; nu trebuie de administrat în tratamentul hipertensiei arteriale în timpul graviditǎţii
Guanfacină	Pătrunde prin placentă, micşorează supravieţuirea urmaşilor în experienţele pe animale. Categoria B FDA
Halofantrină (1)	Producătorul spune despre toxicitate în experienţele pe animale
Haloperidol	Sunt posibile dereglări extrapiramidale la nou-născut
Halotan	v. Anestezicele generale
Heparină (1, 2, 3)	Este posibilă osteoporoză la administrarea îndelungată
Hexametoniu benzosulfonat	Este prezent pericolul de înrăutăţire a circulaţiei feto-placentare cu dezvoltarea hipoxiei intrauterine şi moartea fătului, deasemenea şi pericolul ocluziei intestinale dinamice la mamă şi făt. De utilizat cu precauţie.
Hidralazină (1)	Producătorul spune despre toxicitate în experienţele pe animale
Hidroclorotiazidă	v. Diureticele
Hidrocortison	Avantajul de la utilizare de exemplu în astmul bronşic sporeşte riscul, dozele sistemice mari pot provoca inhibarea funcţiei suprarenalelor la făt şi nou-născut. În timpul naşterii parturientei trebuie de întrodus doze adecvate de glucocorticoizi, e necesar o observaţie minuţioasă în caz de reţinere a lichidului.
Hidroflumetiazidă	v. Diureticele
Hidromorfonă	v. Analgezicele opioide
Hidroprogesteronă	v. Progestogenii
Hidroxiclorochină	De evitat în tratamentul artritei reumatoide
Hidroxizină	Se recomandă de evitat utilizarea în timpul sarcinii
Hinapril	v. Inhibitorii enzimei de conversie
Hinogolid	Producătorul recomandă de întrerupt administrarea în apariţia sarcinii, cu excepţia indicaţiilor absolute la tratament
Hipnoticele (remedii somnifere)	v. Benzodiazepinele

1	2
Hormonul creşterii	v. Somatotropina
Ibuprofen	Contraindicat în trimestrul 3. Se recomandă de evitat utilizarea
Idarubicină	v. Remediile citotoxice
Idoxuridină	Producătorul spune despre efectul toxic pe animale
Imipramină	Tahicardie, excitabilitate şi spasme musculare la nou născut
Indapamidă	v. Diureticele
Indinavir	Informaţia lipseşte; producătorul recomandă administrarea numai dacă efectul potenţial depăşeşte riscul posibil
Indometacină	v. AINS
Inhibitorii enzimei de conversie (1, 2, 3)	De evitat administrarea, pot acţiona nefavorabil asupra TA a fătului şi nou-născutului şi asupra funcţiei rinichilor; pot fi defecte a craniului şi oligoamnios; toxicitate în experienţele pe animale
Inhibitorii MAO	Posibil dereglări de dezvoltare (inhibiţia dezvoltării); dereglarea reacţiilor de comportament. Contraindicat
Inhibitorii MAO (1, 2, 3) (totodată moclobemida)	Nu sunt date despre acţiunea negativă, dar producătorul recomandă de evitat administrarea fără necesitate
Insulină (1, 2, 3)	Este recomandată alegerea dozei necesare de insulină
Interferon	Producătorul recomandă de evitat administrarea fără necesitate absolută
Iod 131	Cretinism, hipotireoză. Absolut contraindicat.
Iodoform	v. Povidonul iodat
Iodul radioactiv (1, 2, 3)	De evitat administrarea – hipotireoidism stabil
Iodul şi iodurile (2, 3)	Guşă şi hipotireoidism la nou-născut
Irbesatran	v. Inhibitorii enzimei de conversie
Isofluran	v. Anestezicele generale
Isoprenalină	Pătrunde prin placentă. Contraindicat în I şi al III-lea trimestru. Categoria C FDA
Isosorbid dinitrat	Embriotoxicitate în experienţele pe animale. Contraindicat în I trimestru. Categoria C FDA

1	2
Isosorbid mononitrat	Creşterea frecvenţei naşterii feţilor morţi şi decesului nou-născuţilor în experienţele pe animale. Cu precauţie. Categoria C FDA
Isotretinoină (1, 2, 3)	Teratogenitate; este necesară contracepţia efectivă nu mai puţin de o lună la administrarea perorală, în timpul şi nu mai puţin de o lună după tratament; de asemenea de evitat administrarea locală
Isradipină	Pătrunde prin placentă în cantitate mică dar exercită acţiune embriotoxică şi micşorează supravieţuirea urmaşilor în experienţele pe animale. Categoria C FDA
Itrakonazol	Se recomandă de utilizat doar în cazurile cînd e prezent riscul pentru viaţă (provoacă toxicitate în doze mari în cadrul experienţelor pe animale)
Kaliu iodură	Guşă şi hipotiroidism la nou-născut. Contraindicat în trimestrul 2 şi 3.
Kanamicină	v. Aminoglicozidele
Ketamină	v. Anestezicele generale
Ketoconazol	Efect teratogen în experienţe pe animale, e necesar de evitat utilizarea în timpul sarcinii
Ketoprofen	Contraindicat în trimestrul 2 şi 3
Ketorolac	v. AINS
Ketotifen	Se recomandă de evitat utilizarea în timpul sarcinii
Labetolol	v. β - Adrenoblocantele
Lacidipină	Cu precauţie.
Lamivudină	Se recomandă de evitat utilizarea în primul trimestru de sarcină
Lamotrigin	v. Remedii antiepileptice
Lanatozida C	Pătrunde prin placentă. Utilizarea în sarcină este posibilă. Categoria C FDA
Lansoprazol	Se recomandă de evitat utilizarea
Lenograstim	Toxicitate în experienţele pe animale, producătorul recomandă numai când efectul curativ depăşeşte riscul posibil

1	2
Levocabastină	v. Antihistaminicele
Levodopa	Producătorul spune despre toxicitate în experiențele pe animale
Levofloxacină	v. Chinolonele
Levonorgestrel	v. Contraceptivele perorale
Lidocaină	Pătrunde prin placentă, provoacă vasoconstricția uterului gravid, diminuarea aportului sanguin și hipoxia fătului, provoacă bradicardie și creșterea TA la făt, excitarea, apoi inhibarea SNC, deprimarea respirației și bradicardie la nou-născut. Contraindicat
Lignocaină	v. Anestezicele locale
Lisinopril	v. Inhibitorii enzimei de conversie
Litiu (1, 2, 3)	Apare necesitate în mărirea dozei; posibil dezvoltarea gușei la nou-născut; lipsa controlului asupra tratamentului la gravidă duce la hipotonie și cianoză la nou-născut
Lomefloxacină	Este necesar de evitat administrarea pe parcursul sarcinii
Loprazolam	v. Benzodiazepinele
Loratadină	Se recomandă de evitat utilizarea în timpul sarcinii
Lorazepam	v. Benzodiazepinele
Lormetazepam	v. Benzodiazepinele
Losartan	v. Inhibitorii enzimei de conversie
Lovastatină	Majorarea frecvenței viciilor de dezvoltare în experiențele pe animale, la om sunt descrise anomalii de dezvoltare a vertebrelor, atrezia esofagului și orificiului anal, fistulă traheoesofagiană, displazia rinichilor și a radiusului. Contraindicat
Madopar	v. Levodopa
Maprotilină	v. Antidepresivele triciclice
Mebendazol	Toxic în cadrul experiențelor pe animale
Meflochină (1)	Producătorul informează despre teratogenitate în experiențele pe animale, de evitat administrarea profilactică
Melfalan	v. Remediile citotoxice
Meloxicam	v. AINS

1	2
Menadionă (3)	Anemie hemolitică la nou-născut, hiperbilirubinemie şi riscul mărit de apariţie a icterului nuclear
Meprobamat	Producătorul informează despre posibilitatea de a-l evita
Meropenem	Informaţie lipseşte, producătorul recomandă administrarea în cazul când efectul potenţial depăşeşte riscul posibil
Mesalazină	Cantităţi neînsemnate pătrund prin bariera placentară
Mesnă	Nu sunt date despre efecte negative
Mestanol	v. Contraceptivele perorale
Mesterolonă	v. Androgenii
Metadonă	v. Analgezicele opioide
Metaraminol (1, 2, 3)	De evitat administrarea – poate scădea circulaţia placentară
Metformină (1, 2, 3)	De evitat administrarea
Metildopa	Pătrunde prin placentă, la administrarea îndelungată uneori poate provoca inhibarea SNC, anemie hemolitică şi afectarea ficatului la făt. Utilizarea în sarcină este posibilă. Categoria B FDA
Metilfenidat	Folosirea este limitată; producătorul recomandă de evitat administrarea, afară de cazurile când efectul potenţial depăşeşte riscul posibil
Metilprednisolon	Avantajul de la utilizare de exemplu în astmul bronşic sporeşte riscul, dozele sistemice mari pot provoca inhibarea funcţiei suprarenalelor la făt şi nou-născut. În timpul naşterii parturientei trebuie de introdus doze adecvate de glucocorticoizi, e necesar o observaţie minuţioasă în caz de reţinere a lichidului
Metiltestosteron	Masculinizarea genului feminin. Absolut contraindicat.
Metiraponă	De evitat administrarea (poate deregla biosinteza steroizilor în sistemul feto-placentar)
Metoclopramidă	Se recomandă de utilizat doar în cazuri de necesitate
Metolazonă	v. Diureticele
Metoprolol	v. β- Adrenoblocantele
Metotrimeprazină	v. Remediile antipsihotice
Metronidazol	Se recomandă de evitat administrarea dozelor mari

1	2
Mexiletină	Pătrunde prin placentă. Exercită acțiune embriotoxică în experiențele pe animale. Contraindicat. Categoria C FDA
Mexipril	v. Inhibitorii enzimei de conversie
Mianserină	v. Antidepresivele triciclice
Miconazol	Producătorul recomandă de evitat administrarea
Mifepristonă	Producătorul recomandă în lipsa efectului de întrerupt sarcina prin altă metodă
Minociclină (3)	v. Tetraciclinele
Minoxidil (3)	Posibil hirsutism la nou-născut
Mitomicină	Posedă efect teratogen
Mizolastină (1, 2, 3)	v. Antihistaminicele
Mizoprostol	De evitat administrarea; mărește tonusul uterului
Moclobemidă	v. Inhibitorii MAO
Modafinil	Producătorul recomandă de evitat administrarea
Molsidomina	Contraindicat în I trimestru
Montelukast	Se recomandă de evitat administrarea fără necesitate
Moracizină	Informația lipsește
Morfină	Inhibă centrul respirator la nou-născut, dacă în timpul sarcinii gravida a utilizat în exces analgezice opioide se poate observa sindromul de suspendare la nou-născut. Încetinește evacuarea conținutului stomacal și riscul pneumoniei prin aspirație la femeie în timpul sarcinii
Moxifloxacină	Este necesar de evitat administrarea pe parcursul sarcinii.
Moxonidină	Informația lipsește
Nabumetonă	v. AINS
Nadolol	v. β - adrenoblocantele
Nafarelină	De evitat administrarea
Nalbufină	v. Analgezicele opioide
Naloxonă	Se recomandă de utilizat doar în cazurile cînd beneficiu așteptat e mai mare ca potențialul risc
Nandrolonă	v. Anabolicele steroide
Naproxen	Contraindicat în timpul trimestrului 3, dar se recomandă de evitat utilizarea

1	2
Naratriptan	v. Agoniştii $5HT_1$-receptorilo
Nefazodonă	Informaţia lipseşte – producătorul recomandă de administrat în lipsa altor preparate mai puţin toxice, şi numai în caz de necesitate
Nefopam	Informaţia lipseşte – producătorul recomandă de administrat în lipsa altor preparate mai puţin toxice
Nelfinavir	Informaţia lipseşte - producătorul recomandă administrarea când efectul potenţial depăşeşte riscul posibil
Neomicină	Se indică doar în caz de necesitate sub controlul concentraţiei plasmatice
Neostigmină (3)	Miastenie la nou-născuţi la administrarea dozelor mari
Netilmicină	v. Aminoglicozidele
Nevirapină	Informaţia lipseşte
Nicardipină	v. Blocantele canalelor de calciu
Nicorandil	Informaţia lipseşte
Nicotină (1, 2, 3)	De evitat administrarea
Nicumalonă	v. Anticoagulantele perorale
Nifedipină	Poate inhiba procesul naşterii
Nimodipină	v. Blocantele canalelor de calciu
Nistatină	Informaţia lipseşte, dar puţin se absoarbe din tractul digestiv
Nitrazepam	v. Benzodiozepinele
Nitrendipină	Contraindicat
Nitrofurantoină (3)	Poate provoca hemoliza eritrocitelor la nou-născuţi în cazul administrării la sfirşitul sarcinii
Nitroglicerină	Utilizarea în sarcină este posibilă.
Nitroprusiat de sodiu	Pătrunde prin placentă, la administrarea dozelor mari este posibilă moartea fătului. Categoria C FDA
Nizatidină	Producătorul recomandă de evitat administrarea, în afară de strictă necesitate
Norepinefrină (1, 2, 3)	De evitat administrarea – poate scădea circulaţia placentară
Noretisteron	v. Contraceptivele perorale
Norfloxacină (1,2,3)	Se recomandă de evitat utilizarea, s-a observat apariţia artropatiei la animale

1	2
Norgestimat	v. Contraceptivele perorale
Nortriptilină	v. Antidepresivele triciclice
Octreotid (1,2,3)	Se recomandă de evitat utilizarea, posibil acţionează asupra creşterii fătului
Ofloxacină	S-a evidenţiat artropatie la animale. Trebuie de evitat utilizarea în trimestrul 1, 2, 3
Olanzapină	Producătorul recomandă de administrat numai dacă efectul potenţial depăşeşte riscul posibil
Omeprazol	Provoacă toxicitate în cadrul experienţelor pe animale
Ondansetron	Informaţie lipseşte; producătorul recomandă administrarea numai dacă efectul potenţial depăşeşte riscul posibil
Orfenadrină	Informaţia lipseşte
Oubain (Strofantină G)	Pătrunde prin placentă. Utilizarea în sarcină este posibilă. Categoria C FDA
Oxazepam	v. Benzodiazepinele
Oxid de azot	v. Anestezicele generale
Oxitetraciclină	v. Tetraciclinele
Oxprenolol	v. β- adrenoblocantele
Paclitaxel	v. Remediile citotoxice
Pamidronat	v. Bifosfonaţii
Pancreatină	Nu sunt date despre efecte negative
Pantoprazol	Se recomandă de evitat utilizarea, dacă beneficiu administrării nu-i mai mare ca potanţialul risc
Paracetamol	Nu sunt date despre efecte negative
Paroxetină	Se recomandă utilizarea cînd potenţialul beneficiu e mai mare ca riscul posibil
Pefloxacină	S-a evidenţiat artropatie la animale
Penicilamină (1, 2, 3)	Pot fi dereglări ale dezvoltării fătului (rar); trebuie după măsură de evitat administrarea
Penicilinele	Nu sunt date despre efecte negative
Pentamidină	Producătorul recomandă de evitat administrarea
Pentazocină	Inhibă centrul respirator la nou-născut, dacă în timpul sarcini gravida a utilizat în exces analgezice opioide se poate observa sindromul de suspendare la nou-născut. Încetineşte evacuarea conţinutului stomacal şi riscul pneumoniei prin aspiraţie la femeie în timpul sarcinii

1	2
Perfenazină	v. Remediile antipsihotice
Periciazină	v. Remediile antipsihotice
Perindopril	v. Inhibitorii enzimei de conversie
Petidină	v. Analgezicele opioide
Pilocarpină	De evitat administrarea – stimulează contracția mușchilor netezi
Pimozidă	v. Remediile antipsihotice
Pindolol	v. β- adrenoblocantele
Piperacilină	v. Penicilinele
Piperazină	Se recomandă de evitat utilizarea în timpul sarcinii fără necesitate
Pipotiazină	v. Remediile antipsihotice
Piracetam	Producătorul recomandă de evitat administrarea
Piremitamină	Risc teratogen (antagonistul folaților); gravidei i se vor administra doze adecvate de acid folic
Piridostigmină (3)	Miastenie la nou-născut (la administrarea dozelor mari)
Piroxicam	v. AINS
Podofilotoxină	De evitat administrarea
Politiazidă	v. Diureticele
Povidon iodin (2, 3)	Este posibilă absorbția unei cantități semnificative de iodin și acțiune asupra glandei tiroide a nou-născutului
Pravastatină	v. Statinele
Prazosină	v. α_1-Adrenoblocantele
Prednisolon	Beneficiu de la utilizare e mai mare ca riscul, doze sistemice mari pot provoca inhibiția funcției suprarenalelor la făt și nou-născut, în timpul nașterii femeii trebuie de întrodus doze adecvate de glucocorticoizi, e necesară o observație minuțioasă în caz de reținere a lichidului
Prednison	Beneficiu de la utilizare e mai mare ca riscul, doze sistemice mari pot provoca inhibiția funcției suprarenalelor la făt și nou-născut, în timpul nașterii femeii trebuie de întrodus doze adecvate de glucocorticoizi, e necesară o observație minuțioasă în caz de reținere a lichidului

1	2
Prilocaină (3)	Methemoglobinemie la nou-născuţi, vezi şi anestezicele locale
Primachină (3)	Hemoliza eritrocitelor la nou-născut şi methemoglobinemie
Primidonă	v. Fenobarbitalul
Probucol	Contraindicat. Categoria B FDA
Procaină (3)	Methemoglobinemie la nou-născut şi vezi anestezicele locale
Procainamidă	Pătrunde prin placentă. Poate provoca diminuarea circulaţiei feto-placentare şi aritmii ventriculare. Utilizarea în sarcină este posibilă. Categoria C FDA
Proclorpirazină	v. Remediile antipsihotice
Progestinele	Masculinizarea genului feminin, mărirea clitorisului. Absolut contraindicat.
Progestogenii (1)	Posibil teratogenitate în doze mari
Promazină	v. Remediile antipsihotice
Prometazină	Se recomandă de evitat utilizarea în timpul sarcinii
Propafenonă	Informaţia lipseşte; producătorul recomandă de evitat administrarea
Propiltiouracil (2, 3)	Guşă şi hipotireoidism la nou-născut
Propofol	v. Anestezicele generale
Propranolol	v. β- Adrenoblocantele
Protionamidă	Posibil teratogenitate
Protriptilină	v. Antidepresivele triciclice
Prourochinaza	Poate provoca hemoragii la făt şi dezlipirea prematură a placentei. Contraindicat.
Pseudoefedrină	Nu sunt date despre efect negativ
Ramipril	v. Inhibitorii enzimei de conversie
Ranitidin bismut citrat	Date despre inofensivitate lipsesc
Ranitidină	Se recomandă de evitat utilizarea, se administrează doar în cazuri stricte
Reboxetin	Informaţia lipseşte – producătorul recomandă de evitat administrarea (de încetat administrarea în timpul sarcinii)

1	2
Remediile antiepileptice	Efectul de la tratament depăşeşte riscul pentru făt; riscul teratogen e mai mare când administrăm mai mult de 1 preparat; notă: vezi şi carbamazepina, etosuximida, fenobarbitalul, fenitoina, valproatul, vigabatrina şi remediile antiepileptice separate
Remediile antimalarice	Efectul de la profilaxie şi tratamentul malariei depăşeşte riscul posibil
Remediile antipsihotice	v. Amisulprida, clozapina, olanzapina, cvetiapina, risperidona, sertindol
Remediile antipsihotice (3)	Pot fi dereglări extrapiramidale la nou-născut
Remediile citotoxice	Majoritatea au efect teratogen
Remifentanil	Informaţia lipseşte, vezi şi analgezicele opioide
Reteplază	v. Streptokinaza
Retinoizii-analogii vitaminei A (izotretinoin – roacutan, etretinat, tigazon, acitretin).	Anomalii ale extremităţilor, părţilor cranio-faciale, anomalii ale cordului şi SNC, sistemului genito-urinar, nedezvoltarea pavilioanelor urechilor. Absolut contraindicat.
Reviparină sodică	Nu pătrunde prin placentă. Contraindicat în I trimestru.
Rezerpină	Pătrunde prin placentă, poate exercita acţiune embriotoxică şi teratogenă în experienţele pe animale, poate diminua circulaţia feto-placentară, provoaca retard în dezvoltatea fătului, inhibarea SNC, cianoză, obstrucţie nazală, rinoree, bronhoree, anorexie la nou-născut.
Rifabutină	Informaţia lipseşte
Rifampicină (1)	Efect teratogen se observă la animale în cadrul administrării dozelor mari
Rifampicină (3)	Sunt posibile hemoragii la nou-născut
Rilmenidină	Contraindicat.
Riluzol	Informaţia lipseşte, producătorul recomandă de evitat administrarea
Risperidonă	Producătorul recomandă administrarea numai dacă efectul potenţial depăşeşte riscul posibil
Ritonavir	Informaţia lipseşte; producătorul recomandă administrarea numai dacă efectul potenţial depăşeşte riscul posibil

1	2
Rituximal	De evitat administrarea dacă efectul potențial depășește riscul scăderii β - limfocitelor la făt – sunt necesare măsuri efective de contracepție în timpul tratamentului și în ultimele 12 luni după terminarea lui
Rivastignină	Producătorul recomandă administrarea numai dacă efectul potențial depășește riscul posibil
Sacvinovir	Informația lipsește
Salicilații	v. Acid acetilsalicilic
Sertindol	Producătorul recomandă de evitat administrarea
Sertralină	v. Antidepresivele (inhibitorii recaptării serotoninei)
Sevofluran	v. Anestezicele generale
Simvastatină	v. Statinele
Somatotropină	De încetat administrarea la apariția gravidității – informația lipsește, dar teoretic este inofensivă
Sotalol	v. β- adrenoblocantele
Spironolactonă	Provoacă toxicitate în cadrul experiențelor pe animale
Stanozolol	v. Anabolicele steroide
Statinele	De evitat – posibil anomalii înnăscute; scăderea sintezei colesterinei poate influența asupra dezvoltării fătului
Stavudină	Informația lipsește
Stilbestrol (1)	La primirea dozelor mari se poate dezvolta cancerul vaginului, anomalii ale sistemului urogenital și scăderea fertilității la feții de sex feminin
Streptodecaza	Poate provoca hemoragii la făt și dezlipirea prematură a placentei. Contraindicat.
Streptokinază (1, 2, 3)	Posibilitatea decolării premature a placentei în primele 18 luni de graviditate; teoretic sunt posibile hemoragii la făt; de evitat în perioada postnatală – posibil hemoragii la parturientă
Streptomicină	Se recomandă de administrat doar la necesitate (sub controlul concentrației plasmatice). Contraindicat în trimestrul 3
Strofantină K	Pătrunde prin placentă. Utilizarea în sarcină este posibilă. Fdac
Sulfadiazină	v. Sulfanilamidele
Sulfadimedină	v. Sulfanilamidele

1	2
Sulfadimetoxină	Hemoliza eritrocitelor la nou-născut şi methemoglobinemie. Pericol de dezvoltare a icterului nuclear şi hipiglicemiei la nou-născuţi. Contraindicat în trimestrul III.
Sulfadoxină	v. Sulfanilamidele
Sulfametopirazină	v. Sulfanilamidele
Sulfanilamidele (3)	Hemoliza eritrocitelor la nou-născut şi methemoglobinemie; risc mărit de icter nuclear la nou-născuţi
Sulfasalazină (3)	La nou-născut e risc teoretic de hemoliză a eritrocitelor, e necesar de administrat gravidei doze adecvate de acid folic
Sulfat de magneziu	Provoacă micşorarea tonusului muşchilor scheletali şi inhibarea SNC la nou – născut. Se utilizează în crizele hipertensive şi eclampsie.
Sulindac	v. AINS
Sulodexid	Contraindicat.
Sulpiridă	v. Remediile antipsihotice
Sumatriptan	v. Agoniştii $5HT_1$-receptorilor
Tacrolimus	E necesar de evitat administrarea, efect toxic în cadrul experienţelor pe animale
Talidomid	Defecte ale extremităţilor, anomalii cardiace, ale rinichilor şi tractului gastro-intestinal. Absolut contraindicat.
Tamoxifen	De evitat administrarea; posibil influenţează asupra dezvoltării fătului; sunt necesare măsuri efective de contracepţie în timpul tratamentului şi timp de 2 luni după el
Tamsulosim	Contraindicat.
Tazaroten	De evitat administrarea, sunt necesare măsuri efective de contracepţie
Temazepam	v. Benzodiazepinele
Tenecteplaza	Poate provoca hemoragii la făt şi dezlipirea prematură a placentei. Contraindicat.
Tenoxicam	v. AINS
Teofilină	Posibil o excitare şi apnee la nou-născut. Contraindicat în trimestrul 3

1	2
Terazosină	v. α_1-Adrenoblocantele
Terbinafină	Informația lipsește
Terfenadină	Uneori se recomandă de evitat utilizarea în timpul sarcinii
Testosteron	v. Androgenii
Tetraciclină (1)	În experiențele pe animale acționează asupra dezvoltării oaselor
Tetraciclină (1,3)	La gravide în timpul administrării per os se schimbă culoarea dinților, acțiune hepatotoxică
Tetraciclinele	Influența asupra dezvoltării oaselor în experiențele pe animale. Depunerea preparatului în zona de creștere a oaselor și inhibiția creșterii scheletului fetal, schimbarea culorii dinților, în doze mari la gravidă – efect hepatotoxic. Contraindicat
Tiabendazol (1)	Teratogenitate în experiențele pe animale
Tiazidele (3)	Pot provoca trombocitopenie la nou-născut, vezi și diureticele
Ticlopidină	Contraindicat.
Timolol	v. β- Adrenoblocantele
Timoxamină	Producătorul recomandă de evitat administrarea
Tinidazol	Producătorul recomandă de evitat administrarea în I trimestru de sarcină
Tinzaparină	Producătorul recomandă administrarea numai dacă lipsește alt preparat alternativ mai puțin periculos
Tiopental	v. Anestezicele generale
Tioridazină	v. Remediile antipsihotice
Tizanidină	Informația lipsește; producătorul recomandă administrarea numai dacă efectul potențial depășește riscul posibil
Tobramicină	Se recomandă de administrat doar în cazuri de necesitate (sub controlul concentrației plasmatice)
Tocoferol acetat (1, 2, 3)	Nu sunt date despre inofensivitate în doze mari
Tolbutamidă	v. Derivații sulfanilureei
Topotecan	v. Remediile citotoxice
Torasemidă	v. Diureticele

1	2
Tramadol	Inhibă centrul respirator la nou-născut, dacă în timpul sarcinii gravida a utilizat în exces analgezice opioide se poate observa sindromul de suspendare la nou-născut. Încetineşte evacuarea conţinutului stomacal şi riscul pneumoniei prin aspiraţie la femeie în timpul sarcinii
Trandolapril	v. Inhibitorii enzimei de conversie
Tranilcipromină	v. Inhibitorii MAO
Trazodonă	v. Antidepresivele triciclice (şi analogii)
Tretinoină (1, 2, 3)	Teratogenitate; este necesară contracepţie efectivă timp de nu mai puţin de o lună până la începutul administrării, în timpul tratamentului şi nu mai puţin de o lună după încetarea lui; de evitat folosirea locală
Triamcinolonă	Avantajul de la utilizare de exemplu în astmul bronşic sporeşte riscul, dozele sistemice mari pot provoca inhibarea funcţiei suprarenalelor la făt şi nou-născut. În timpul naşterii parturientei trebuie de întrodus doze adecvate de glucocorticoizi, e necesar o observaţie minuţioasă în caz de reţinere a lichidului.
Triamterenă	v. Diureticele
Tribaverină	De evitat administrarea; producătorul spune despre teratogenitate în experienţele pe animale
Trifluoperazină	v. Remediile antipsihotice
Trikaliu dicitratobismutat	v. Compuşi de bismut chelaţi
Trilostan (1, 2, 3)	Influenţează asupra formării hormonilor sexuali în placentă
Trimeprazină	v. Antihistaminicele
Trimetadon	Faţă caracteristică (formă de „v" a sprâncenelor şi ochii sunt dispuşi inferior), anomalii ale cordului, ochilor, reţinerea în dezvoltarea psihică. Absolut contraindicat.
Trimetafan (3)	De evitat administrarea; riscul dezvoltării ileusului paralitic la nou-născuţi
Trimetoprim (1)	Risc teoretic de teratogenitate (antagonistul folaţilor)
Trimetrixat	De evitat administrarea (fetotoxic şi teratogen în experienţele pe animale); este necesară contracepţia efectivă timp de nu mai puţin de 6 luni după administrare la bărbaţi şi la femei

1	2
Trimipramină	v. Antidepresivele triciclice
Tropisetronă	Producătorul spune despre toxicitatea în experiențele pe animale
Urokinază (1, 2, 3)	De evitat administrarea; este posibilitatea decolării premature a placentei în primele 18 săptămâni de graviditate; teoretic sunt posibile hemoragii la făt; de evitat în perioada de lăuzie – posibil hemoragii la parturiente
Vaccinul antivariolic: (vaccinare primară)	Avort; embriopatie; dermatoză vaccinală la făt. Contraindicat
Valaciclovir	Informația lipsește; vezi și aciclovirul
Valproații (1, 3)	Poate fi riscul apariției defectelor tubului neural; pot fi hemoragii la nou-născut (în legătură cu hipofibrinemie) și efect hepatotoxic la făt; vezi și remediile antiepileptice
Valsalan	v. Inhibitorii enzimei de conversie
Vancomicină	Se recomandă de evitat administrarea, dacă efectul dorit nu e mai mare ca potențialul risc
Venlafaxină	Informația lipsește
Verapamil	v. Blocantele de canalelor de Ca^{++}
Vigabatrină	Sunt posibile anomalii înnăscute – producătorul recomandă de evitat administrarea, vezi și remediile antiepileptice
Viloxazină	v. Antidepresivele triciclice (și analogii)
Vinorelbină	v. Remediile citotoxice
Vitamina A (1)	Dozele mari pot fi teratogene
Warfarină	v. Anticoagulantele perorale
Xameterol	Producătorul spune despre toxicitate în experiențele pe animale
Xipamidă	v. Diureticele
Zidovudină	Informație – puțină; producătorul recomandă de administrat numai după indicații absolute
Zolmitriptan	v. Agoniștii $5HT_1$-receptorilor
Zolpidem	v. Benzodiazepinele
Zopiclonă	v. Benzodiazepinele
Zuclopentixol	v. Remediile antipsihotice

Problemele, legate de alegerea medicamentelor pentru tratarea femeilor gravide

Pe lângă influenţa preparatelor asupra organismului mamei şi a fătului, trebuie de evidenţiat şi influenţa însăşi a sarcinii asupra farmacocineticii preparatelor (absorbţia, distribuţia şi eliminarea) care, în consecinţă, modifică efectele lor.

Este posibil ca, în cursul sarcinii, medicamentele să nu aibă efectul terapeutic scontat. Un motiv important, dar puţin recunoscut este complianţa scăzută la tratament a femeilor însărcinate. Un studiu a evidenţiat că 50% dintre femeile însărcinate nu urmează cura terapeutică recomandată de medicul lor. Acelaşi studiu a evidenţiat, că sursa de informaţii despre medicamentele administrate în cursul sarcinii, mult mai probabilă, reprezintă revistele, prietenii şi rudele, mai mult decât medicii sau moaşele.Teama afectării fătului este principala preocupare pentru mame; de aceea, este important ca benefeciile şi riscurile tratamentului şi alte întreruperi ale tratamentului să fie prezentate într-un mod echilibrat.

De asemenea, medicamentele pot fi mai puţin eficiente în cursul sarcinii din cauza modificărilor farmacocinetice, precum şi a metabolismului crescut (care poate fi afectat de exemplu fenitoină) sau excreţiei (care poate fi afectată de ampicilină). Este posibil că dozele acestor medicamente să necesite o creştere în timpul sarcinii.

Datorită efectelor asociate ale complianţei scăzute şi modificărilor posibile ale clearenceului, monitorizarea concentraţiei terapeutice a medicamentelor în cursul sarcinii poate fi utilă, în special în astfel de afecţiuni precum este epilepsia.

Astfel creşterea motilităţii tractului gastrointestinal în ultimele luni de sarcină poate duce la mărirea absorbţiei preparatelor care greu se dizolvă (de exemplu: digoxina), sau la micşorarea absorbţiei acelor preparate, care se metabolizează în peretele tractului gastrointestinal (de ex.: clorpromazina).

Se ştie, că în ultimul trimestru al sarcinii se măreşte mult (cu 50%) lichidul extracelular, scade concentraţia proteinelor în plasmă cu aproximativ 20%, iar concentraţia α-glicoproteinei acide creşte cu aproximativ 40%. Aceste schimbări se intensifică în stare de preeclampsie. Ca rezultat în ultimul trimestru de sarcină conţinutul unor preparate în sânge creşte semnificativ, iar al altor – scade şi în final se schimbă efectul presupus al preparatului (de exemplu: diazepamul, fenitoina, valproatul de sodiu).

La sfârşitul sarcinii se schimbă mult funcţia ficatului şi rinichilor, care participă la metabolismul şi eliminarea preparatelor. În rezultat clearanceul unor preparate poate creşte, iar al altor – scade. De exemplu, în timpul sarcinii concentraţia în sânge a preparatelor, ca valproatul de sodiu, carbamazepina, fenitoina,

fenobarbitalul, poate scădea într-atât, că va necesita corecţia dozei sub controlul nivelului lor în sânge.

Astfel, alegerea preparatelor pentru tratament în timpul graviditătii reprezintă o problemă grea, la rezolvarea căreia e necesar de a ţine cont de influenţa preparatului asupra fătului şi influenţa sarcinii asupra metabolismului preparatului.

Cele mai frecvente manifestări ale toxicozei precoce a gravidelor sunt – greaţa şi voma, care se întâlnesc la 80% din gravide în primul trimestru şi uneori persistă şi în trimestrul doi şi trei. Aceste simptome nu totdeauna necesită tratament medicamentos. La rândul său voma incoercibilă provoacă dereglări hidro-electrolitice şi hemodinamice, care se răsfrâng nefovarabil asupra stării fătului. În primul rând se recomandă măsuri dietetice. La necesitate se indică: piridoxina (10 mg) şi diciclomina (10 mg) – intern 2-3 ori pe zi. În lipsa efectului în calitate de remedii antivomitive se prescriu preparatele şirului fenotiazinic: clorpromazină (aminazină), meclozină, prometazină.

Clorpromazina s-a recomandat ca un remediu antiemetic efectiv, însă, ca şi alţi reprezentanţi fenotiazinici, ea poate fi cauza dezvoltării viciilor fetale.

Toxicoza tardivă a gravidelor se manifestă prin edeme, nefropatie, hipertensiune arterială şi eclampsie. Pentru profilaxia preeclampsiei se recomandă utilizarea timpurie (iniţiată din primele 3 luni a graviditătii) a antiagregantelor: dipiridamolului (300 mg nictimeral) şi acidului acetilsalicilic (150 mg/nictimeral). Dipiridamolul contribuie la acumularea glicogenului în ţesuturile fătului, înlătură hipoxia. Utilizarea dozelor mici ale acidului acetilsalicilic micşorează pericolul consecinţelor utilizării ei pentru făt.

Femeelor gravide din grupele de mare risc cu sindromul retenţiei dezvoltării intrauterine a fătului şi preeclampsiele este indicată utilizarea dipiridamolului (curantil) care în asociere cu heparina sau acidul acetilsalicilic (aspirina) reduce autentic frecvenţa lor, micşorând manifestările insuficienţei placentare. Se socoate, că utilizarea dozelor mici de acid acetilsalicilic şi dipiridamol, de la a 16-a până la a 34-a săptămână a graviditătii poate preîntâmpina sindromul retenţiei dezvoltării fătului de geneză neclară.

Dacă graviditatea se dezvoltă pe fondalul unor afecţiuni extragenitale (nefrită cronică, hipertensiune arterială), atunci mecanismul principal al dereglărilor hemodinamicii în sistema mamă-placentă-făt este modificarea proprietăţilor reologice ale sângelui. Posedând acţiune antiagregantă pronunţată dipiridamolul deplasează raportul prostaciclină/tromboxanA2 în favoarea prostaciclinei, contribuind la antiagregarea fiziologică, normalizarea tonusului vascular şi ameliorarea microcirculaţiei. Mai mult ca atâta, s-a demonstrat, că dipiridamolul, stimulând receptorii adenozinici ai capilarelor, contribuie la angiogeneza noilor vase în placentă.

Astfel, începând cu perioadele precoce ale gravidității cu risc înalt, pentru profilaxie și tratament a insuficienței placentare, utilizarea dipiridamolului este patogenetic argumentată.

În afară de aceasta, la utilizarea în doze minime de 50-100 mg pe zi o dată în săptămână dipiridamolul manifestă proprietăți inductoare a sintezei interferonului endogen. Pentru primul trimestru al gravidității este caracteristic o reducere fiziologică a imunității și o creștere a riscului de îmbolnăvire de gripă și alte viroze. Din considerentul că vaccinarea și imunomodulatoarele sunt contraindicate la gravide, dipiridamolul poate fi acceptat ca un remediu de elecție pentru profilaxia gripei și altor infecții virotice respiratorii acute în perioada epidemiilor și majorării afecțiunilor sezoniere.

În timpul sarcinii foarte frecvent la gravide apar infecții ale tractului urinar. Majoritatea preparatelor antibacteriene acționează negativ asupra fătului, deaceea în obstetrică se utilizează doar unele din ele. Cele mai inofensive pentru făt sunt penicilina, ampicilina, cefalosporinele; ele nu exercită nici acțiune teratogenă, nici embriotoxică.

De elecție în aceste cazuri sunt penicilinele (cu condiția lipsei alergiei la ele) comparativ cu tetraciclinele. Penicilina și ampicilina ușor penetrează bariera placentară și repede nimeresc în organele și țesuturile fătului. Aceasta permite de a utiliza penicilina în tratamentul infecției intrauterine a fătului.

Oxacilina și doxaciclina, precum și antibioticele semisintetice penicilinice noi rău penetrează bariera placentară și sunt puțin efective în tratamentul infecțiilor fătului și a placentei.

Cefalosporinele au caracteristici farmacocinetice diferite. Cefalotina repede trece bariera placentară și se determină în sângele fetal și lichidul amniotic în aceleași concentrații ca și în sângele matern. Administrarea cefalosporinelor poate contribui la hipoprotrombinemie în rezultatul reducerii metabolismului vitaminei K în ficat și creșterii riscului hemoragiilor. Antibioticele altor grupe nu se recomandă de utilizat în obstetrică. Trebuie de memorizat, că antibioticele – aminoglicozide afecteaza perechea a VIII-a de nervi cranieni, ce duce la diminuarea sau pierderea auzului. Streptomicina la anumit nivel afectează nervul auditiv, deaceia ea nu se administrează la gravide. Cloramfenicolul (levomicetina), de asemenea, este periculos în ultimele luni de graviditate, deoarece poate induce colaps cardiovascular la nou-născut.

Se recomandă evitarea prescrierii pentru tratarea infecțiilor în sarcină a sulfanilamidelor. Ele au acțiune teratogenă, iar la sfârșitul gravidității intensifică icterul, majorând pericolul encefalopatiei bilirubinice. În special periculoase sunt sulfamidele cu acțiune prolongată, precum și cele combinate (co-trimoxazol, biseptol, bactrim). Unul din componenții co-trimoxazolului, trimetoprimul, în primele luni ale sarcinii poate fi cauza dezvoltării gurii de lup la făt, iar alt com-

ponent al său, sulfanilamida, în ultima perioadă a sarcinii e capabilă să pătrundă prin placentă şi să deplaseze bilirubina din legăturile ei cu proteina la făt, ce se soldează cu consecinţe farmacocinetice şi clinice corespunzătoare.

Preparatele nitrofuranului (nitrofurantoin, furazidin, furazolidon), uşor penetrează prin placentă şi se acumulează în lichidul parafetal; ele pot provoca hemoliza la făt. Administrarea lor la sfârşitul graviditătii nu se recomandă.

Metronidazolul are efect embriotoxic în primul trimestru de sarcină.

Preparatele antituberculoase provoacă afectări semnificative a fătului. La utilizarea în primul trimestru al graviditătii a izoniazidei mai des apar anomalii grave a dezvoltării fătului (anencefalie, vicii cardiace, hidrocefalii, ectopia vezicii urinare, lipsa fisurii anale, hipospadie, hernii ale măduvei spinale, dihiscenţe vertebrale, picior strâmb). Aceste preparate duc la hemiplegie, inhibarea dezvoltării psihomotorii, sindrom convulsiv. În perioade tardive pot evalua tumori. O parte din complicaţiile enumerate sunt legate de carenţa piridoxinei, care reglează metabolismul triptofanului.

Tratarea epilepsiei la gravide este încă o problemă clinică complicată, deoarece multe preparate antiepileptice au efect teratogen, care, de regulă, depinde de doză. În legătură cu aceasta tratamentul cu preparate antiepileptice trebuie de efectuat sub controlul concentraţiei lor în sânge.

Hipertensiunea arterială se întâlneşte la femeile gravide în 1–2%. Creşterea TA la mamă influenţează negativ fătul, modificând circuitul fetoplacentar. Dereglările circulaţiei sanguine în placentă pot fi însoţite de modificări distrofice, ce contribuie la îmbătrânirea ei timpurie, uneori cu infarcte. Hipertensiunea arterială la femeia gravidă de multe ori este cauza morţii fătului, mai ales atunci, când maladia se intercalează cu proteinuria. Mai pe larg în calitate de remediu antihipertensiv la gravide se utilizează metildopa. Acest preparat micşorează semnificativ tensiunea arterială ce duce la scăderea numărului de avorturi la gravidele cu hipertensiune esenţială. Metildopa nu este teratogenă. Agonistul α-adrenoreceptorilor, metildopa, acţionează asupra receptorilor SNC. Fătul este capabil să cumuleze preparatul, ceea ce poate duce la micşorarea excitabilităţii SNC. Complicaţii periculoase sunt anemia hemolitică autoimună, lezarea ficatului (la utilizare îndelungată). Acţiunea similară asupra fătului exercită şi clonidina.

În calitate de remedii antihipertensive în timpul sarcinii se permite administrarea β-adrenoblocantelor, care de asemenea nu sunt teratogene. β - adrenoblocantele provoacă micşorarea fluxului sanguin renal şi filtraţiei glomerulare (cu excepţia nadololului). Înlăturând influenţa inhibitoare a adrenomimeticelor asupra musculaturii uterine, ele pot contribui la contracţiile premature ale uterului, naşterea prematură, avorturi. β-adrenoblocantele micşorează permeabilitatea placentei, agravează circuitul sanguin uteroplacentar, ceea ce este periculos prin retenţia dezvoltării fătului, hipotrofie, precum şi prin diminuarea actului de naş-

tere. Acţiunea asupra fătului se manifestă şi prin bradicardie, inhibiţie a respiraţiei, hipoglicemie, icter. Femeilor, ce au folosit β-adrenoblocante le este contraindicată anestezia locală în timpul travaliului din cauza pericolului de dezvoltare a hipotensiunii arteriale. În general, β-adrenoblocantele sunt contraindicate în graviditate. Însă, în tahicardia supraventriculară pot fi utilizate propranololul şi pindololul.

Remediile hipotensive musculotrope (bendazol, sulfat de magneziu) influenţă negativă asupra fătului, de regulă, nu exercită, cu excepţia sulfatului de magneziu, care poate să se cumuleze în organismul fătului, provocând inhibiţia SNC. Hidralazina la parturiente poate provoca tahicardie, stenocardie, vomă. Asupra fătului nemijlocit nu exercită acţiune nefavorabilă. Rezerpina şi raunatina provoacă retenţie în dezvoltarea fătului. Dacă mama a folosit rezerpină anterior naşterii, atunci preparatul, nimerind în organismul fătului, foloseşte pentru metabolizarea sa MAO, ceea ce contribuie la retenţia inactivării histaminei (la fel oxidată de către MAO) şi apariţia la nou-născut a rinoreei, bronhoreei.

Antagoniştii calciului – în gestaţie sunt contraindicaţi din cauza pericolului de dereglare bruscă a activităţii cardiace.

Ganglioblocantele – (benzohexoniu, pentamina) se utilizează în obstetrică mai frecvent în asociere cu trimeperidina şi prometazina. Însă este necesară o precauţie deosebită la utilizarea lor din cauza posibilităţii de dezvoltare a insuficienţei circulaţiei sangvine utero-placentare. Sunt descrise cazuri de deces a fătului în legătură cu hipoxia intrauterină. Există pericolul de evoluare a ileosului intestinal dinamic la mamă şi făt.

Glicozidele cardiace sunt în stare să penetreze placenta, însă concentraţia lor în organele embrionului sunt mai reduse, decât în organele mamei.

Diureticele sunt contraindicate în timpul sarcinii, pentru că la femeile gravide bolnave deja există un şir de dereglări ale echilibrului hidrosalin şi aceste substanţe încă într-o măsură mai pot influenţa procesele perfuzionale ale zonei fetoplacentare.

În afecţiuni inflamatorii acute şi cefalee femeile des utilizează acidul acetilsalicilic (aspirină). S-a constatat, că administrarea lui în perioadele precoce (chiar şi o dată pe săptămână) poate exercita acţiune nocivă asupra fătului. Salicilaţii exercită următoarele acţiuni adverse:

- embriotoxică – rezorbţia fătuluui;
- teratogenă, manifestată după naştere prin anomalii a sistemului cardiovascular (hipoplazia ventricolului stâng, defectul septului interventricular, închiderea timpurie a canalului arterial Botallo cu dezvoltarea hipertensiunii pulmonare);
- încetinirea vitezei de creştere a fătului, ceea ce contribuie la hipotrofie congenitală.

Acțiune analogică posedă și alte antiinflamatoare nesteroidiene: indometacina, ibuprofen, acid flufenamic, naproxen. Utilizarea AINS în termeni tardivi, inclusiv și a acidului acetilsalicilic, poate fi motivul hemoragiilor la făt din cauza acțiunei lor asupra funcției trombocitelor; precum și poate contribui la supramaturitate, ca motiv al micșorării nivelului de prostaglandine, care stimulează uterul. De aceia în timpul graviditații nu este dorită administrarea AINS.

Dacă femeia în graviditate suferă de afecțiuni difuze ale țesutului conjunctiv, astm bronșic, poate apărea necesitate de a indica glucocorticosteroizii. În fiecare caz este necesar de a lua în considerare termenul sarcinii, dozele și durata tratamentului. Uneori acțiunea benefică a acestor preparate asupra organismului mamei este mult mai considerabilă, decât riscul dismorfogenezei fătului. Administrarea îndelungată a prednisolonului și altor glucocorticosteroizi, derând cu anomaliile de dezvoltare a țesutului conjunctiv, poate contribui la retenția dezvoltării intrauterine a fătului (administrarea deja a 10 mg de prednisolon pe zi provoacă retența dezvoltării intrauterine). La utilizarea îndelungată a prednisolonului de către mamă în ultimul trimestru al sarcinii, la făt se determină hipoglicemie, crize suprarenale. Acești copii, chiar de la naștere necesită terapie hormonală de substituție. Sunt descrise cazuri de naștere a fătului mort la femei ce au utilizat cortizon pe parcursul graviditații (în autopsie s-a determinat atrofia substanței corticale a suprarenalelor).

Antihistaminicele se utilizează în obstetrică, deși în literatură sunt comunicări despre acțiunea teratogenă a lor, posibilitații de a provoca anomalii de dezvoltare și rezorbția fătului. De aceea, la prescrierea lor în timpul sarcinii, e necesar de recurs cu precauții. În primul trimestru utilizarea lor este absolut contraindicată. Utilizarea de către gravidă a difenhidraminei anterior nașterii, poate contribui la apariția la copil a tremorului generalizat și diareei peste câteva zile după naștere, la fel și la manifestări de abstinență.

De apreciat acțiunea dăunătoare a antidiabeticelor asupra fătului este greu, deoarece diabetul zaharat însăși contribuie la dezvoltarea anomaliilor la făt. Datele experimentale demonstrează, că aceste preparate rețin creșterea fătului, contribuie la formarea viciilor de dezvoltare (microftalm, anoftalm, cataractă, anencefalie). Insulina aproape că nu penetrează bariera placentară la om, deaceea la gravide diabetul zaharat necesită a fi tratat anume cu acest preparat.

Dintre anticoagulante în sarcină fără pericol se poate utiliza doar heparina. Ea greu penetrează bariera placentară și ușor se neutralizează de protamină sulfat. Există date, că heparina poate fi utilizată fără consecințe nocive pentru făt în primul trimestru al graviditații și în ultimele 3 săptămâni. În perioada din săptămâna a 13-ea până la a 37-a a graviditații, cu scop de a micșora coagulabilitatea sângelui se poate utiliza cu precauție anticoagulantele cu acțiune indirectă. Sunt permise doar cure de scurtă durată pentru profilaxia și tratamentul trombem-

bolilor. Deseori anticoagulantele contribuie la avorturi, moartea intrauterină a fătului și manifestări hemoragice la noi-născuți. Streptochinaza nu penetrează bariera placentară, în legătură cu ce în sarcină se permite utilizarea ei în doze obișnuite.

Acțiunea adversă a vitaminelor asupra fătului se manifestă prin influențe teratogene și embriotoxice.

Estrogenii, utilizați pentru păstrarea graviditătii, diferit influențează fătul în dependență de vârsta lui. Cea mai sensibilă este perioada de la a 8-a până la 17-a săptămână de graviditate. La femeile tinere și domnișoare, mamele cărora au utilizat în timpul graviditătii estrogeni, peste 20 de ani s-au dezvoltat tumori a genitaliilor, iar la bărbați s-au depistat chisturi ai anexelor testiculilor, dereglări de dezvoltare sexuală (pseudohermafroditism). În legătură cu aceasta în graviditate nu se recomandă de administrat doze mari de estrogeni. Asocierea gestagenilor la estrogeni nu înlătură acțiunea nocivă a ultimelor. Studiile au demonstrat, că combinarea acestor preparate prezintă un procent mai mare de complicații teratogene, decât utilizarea altor remedii medicamentoase (sulfanilamidele, preparatele glandei tiroide), utilizarea alcoolului, precum și bolile infecțioase și boala actinică.

Referitor la administrarea gestagenelor fără estrogeni în graviditate, opiniile sunt contrarii. Administrarea progesteronului este admisă, deoarece el penetrează lent placenta. Referitor la etisteron – mulți autori nu recomandă utilizarea lui în timpul graviditătii.

Contraceptivele orale ce conțin progesteron actualmente au demonstrat o utilizare largă. Lipsa hemoragiei în timpul pauzei de o săptămână dintre curele de utilizare poate mărturisi despre apariția graviditătii. Și dacă în cazul dat se continuă administrarea preparatelor, poate contribui la dereglarea dezvoltării organelor sexuale la făt, iar la fetițele nou-născute – se dezvoltă pseudohermafrodism, apar acne, se modifică vocea. Această stare cere a fi diferențiată de sindromul adrenogenital: simptomele, provocate de remediile medicamentoase, de obicei dispar treptat; nivelul 17-ketosteroizilor în sânge și urina este normal; lipsește disocierea între vârsta factologică și cea osoasă.

Administrarea gestagenelor per os până la luna a 4-a de gestare crește riscul de naștere a copiilor cu vicii de dezvoltare. Dacă femeia a primit contraceptive inclusiv până la instalarea graviditătii, dar nu în perioada de gestație, atunci frecvența dezvoltării viciilor congenitale constituie 4,3%.

Preparatele, care stimulează β_2-adrenoreceptorii (β_2-adrenomimeticele), în prezent se administrează în practica obstretricală în calitate de tocolitice (relaxează musculatura uterină). Însă, aceste preparate, nu au acțiune selectivă absolută, stimulând într-o oarecare măsură și β_1-adrenoreceptorii. De influența substanțelor tocolitice asupra β_1-adrenoreceptorilor este legată dezvoltarea diferitor

efecte adverse: cardiovasculare, pulmonare şi metabolice. Posibilitatea de dezvoltare a reacţiilor adverse, necesită o atârnare serioasă pentru aprecierea relaţiei de efect şi risc datorat de administrarea preparatelor β_2-adrenomimetice, precum şi pentru o determinare mai exactă a indicaţiilor de administrare a lor şi elaborare a unei concepţii terapeutice mai clare.

În baza datelor, obţinute până în prezent, se expun păreri despre aceea, că administrarea preparatelor acestui grup în practica obstetricală cu scop profilactic nu este necesară, deseori neefectivă şi uneori chiar periculoasă. În legătură cu aceasta a fost înaintată concepţia, conform căreia beneficiul relaxării musculaturii uterului sub influenţa β_2-mimeticelor se determină nu atât prin micşorarea riscului de evoluţie a naşterii premature, cât prin posibilitatea de a asigura fătului condiţii pentru dezvoltare, iar mamei de a-i oferi timpul necesar pentru acordarea urgentă a asistenţei medicale. Administrarea lor este raţională şi în naştere pentru profilaxia dezvoltării distres-sindromului la făt.

Din preparatele acestui grup în prezent se utilizează izoxuprina, bufenina, salbutamolul, terbutalina, fenoterolul, ritodrina, hexoprenalina şi clenbuterolul. Cu excepţia clenbuterolului, care se administrează intern, celelalte preparate pot fi utilizate şi intravenos.

După gradul de selectivitate a influenţei asupra β_2-adrenoreceptorilor preparatele pot fi aranjate în următoarea consecutivitate: salbutamol → terbutalină → hexoprenalină → ritodrina → fenoterol.

Necătând la efectul mai pronunţat de diminuare al contracţiei uterine, salbutamolul şi terbutalina, comparativ cu alte preparate, mai frecvent provoacă reacţii adverse. Deaceea în multe ţări administrarea lor este limitată.

Actualmente mai frecvent cu scop tocolitic se administrează fenoterolul, ritodrina şi hexoprenalina. Selectând pentru administrare pacientei preparate din acest grup, e necesar de ţinut cont, că ele toate pot provoca reacţii adverse grave şi multiple atît la mamă, cât şi la făt. Adevărata frecvenţă de dezvoltare a lor nu este precizată. Conform datelor ştiinţifice, ele variază de la 1 până la 500 de cazuri la 4000 de bolnavi trataţi. Toate complicaţiile provocate de administrarea β_2-adrenomimeticelor în practica obstetricală pot fi clasificate în cardiovasculare, pulmonare şi metabolice (diabetice, lipolitice, acidogene, antidiuretice).

Către complicaţiile mai grave, care în unele cazuri au avut sfîrşit letal, se referă aritmiile, ischemia miocardului, insuficienţa cardiacă, cardiomiopatia ireversibilă şi edemul pulmonar, care, conform datelor statistice, s-au evidenţiat un caz la 20 de administrări. Mai jos sunt prezentate reacţiile adverse, provocate de preparatele acestui grup.

Influenţa asupra lăuzei. Efecte cardiovasculare. La începutul administrării intravenoase a preparatelor tocolitice în doze obişnuite la bolnavi creşte

frecvența contracțiilor cardiace (cu 35-45%), se micșorează rezistența periferică cu mărirea acțiunii inotrope, ceea ce contribue la creșterea semnificativă a minut-volumului cardiac. Celelalte efecte adverse ale preparatelor asupra funcției cordului, în final, duc la hipoxie marcată cu schimbări funcționale și structurale. Pe ECG acestor bolnavi frecvent se observă scurtarea intervalului ST și diminuarea undei T.

Efecte pulmonare și renale. În primele 2 ore de la inițierea tratamentului cu tocolitice scade eliminarea urinei și a electroliților cu creșterea osmolarității urinei. Concomitent în plasma sanguină la bolnavi se mărește cantitatea de hormon antidiuretic și a reninei, se micșorează filtrarea glomerulară, ce duce la retenția de apă. În următoarele 2 zile la pacienți se înregistrează scăderea hemoglobinei și hematocritului. Sub influența substanțelor tocolitice la bolnavi poate evolua edemul pulmonar, cu creșterea presiunii în artera pulmonară și a debitului cardiac. Corticosteroizii, prescriși deseori concomitent cu substanțele tocolitice pentru ameliorarea dezvoltării a plămînilor la făt, de asemenea contribuie la apariția edemului pulmonar, deoarece și ei rețin apa în organism. Din literatură sunt cunoscute multe cazuri de dezvoltare a edemului pulmonar la etapele inițiale de tocoliză pe fondalul tratamentului cu preparate tocolitice în asociere cu corticosteroizi.

Efecte metabolice. β_2-adrenomimeticele posedă acțiune diabetogenă. La bolnavi s-a observat creșterea conținutului de glucoză până la 1,7 mmol/l la utilizarea fenoterolului în doză de 3 mkg/min, apoi a urmat reacția de hiperinsulinemie reactivă. Aceste efecte se evidențiază într-o măsură mai mică la utilizarea ritodrinei. De asemenea, tocoliticele posedă acțiune lipolitică, care este datorată influenței preparatelor asupra β_1-adrenoreceptorilor. Ulterior, la acești bolnavi se poate mări nivelul de acizi grași liberi, glicerină, lipide neutre, de acid β-hidroxilactic și de acid acetoacetic. Producerea metaboliților acizi poate dezvolta acidoza metabolică.

Reacții alergice. Toate substanțele β_2-adrenomimetice provoacă reacții alergice. La apariția lor se recomandă trecerea la tratament cu alte preparate din acest grup, deoarece n-au fost primite dovezi de existența interacțiunii reactive.

Influența asupra fătului. Toate substanțele β_2-adrenomimetice, penetrează placenta. Conform cercetărilor cu determinarea concentrației de fenoterol în plasma parturientei și fătului, 40-50% de preparat (în raport cu conținutul la femeia gravidă) se determină la făt. Totodată se va ține cont, că viteza metabolizării acestor preparate la făt e mai mică, decât în organismul parturientei (perioada medie de semieliminare e de 3 ore și 15 min corespunzător).

Efecte cardiovasculare. În condiții clinice au fost evidențiate efecte inotrop și cronotrop pozitive la făt. Unii autori consideră că la o tocoliză îndelungată (mai mult de 2 săptămâni) sunt posibile schimbări în miocardul fătului care, de regulă, au caracter reversibil.

Procese metabolice. Hiperglicemia, provocată de substanțele β_2-adrenomimetice poate duce la hiperinsulinism, care provoacă hipoglicemie după naștere, dacă nu v-a fi suspendată administrarea tocoliticelor cu 24-48 ore înainte de naștere.

Așa dar, implimentarea în practică a β_2-adenomimeticelor în anii 70 inițial a fost primită cu entuziasm. Ulterior au început să se formese păreri critice față de ele în legătură cu:

- existența pericolului evident, mai ales pentru mamă, precum și pentru copil;
- posibilitatea de prelungire a perioadei de graviditate s-a dovedit a fi mai limitată după cum se considera anterior.

Totodată practica a demonstrat, că rol pozitiv în profilaxia apariției efectelor adverse față de β_2-adrenomimetice îl are magneziul. Acest element acționează ca antagonist fiziologic al calciului. Mai mult ca atât, magneziul participă la mai mult de 300 de reacții enzimatice și deaceea deficitul lui provoacă după sine anumite consecințe medicale concrete, inclusiv și în perioada graviditații. În legătură cu aceasta unii autori consideră rațional terapia nașterilor premature concomitent cu β_2-adrenomimeticele și cu magneziu. La administrarea intravenoasă a substanțelor tocolitice, preparatele de magneziu se prescriu în doze de la 4 la 6 mmol/oră (1-1,5 g/oră). Preponderent în aceste situații de utilizat sărurile acidului sulfuric (sulfații), deoarece aceștia metabolic sunt inerți. Avantajele acestor asocieri sunt:

- protecția miocardului: magneziul compensează lezările provocate de β_2-adrenomimetice, care manifestă dereglări funcționale și structurale în procesele metabolice din miocard.
- e posibilă reducerea dozelor β_2-adrenomimeticelor, deoarece magneziul (de sine stătător) posedă acțiune tocolitică.
- magneziul contribuie la dezvoltarea toleranței către β_2-adrenomimetice în care se observă reducerea eficacității acestora sau apariția tahifilaxiei;
- sub influența magneziului se ameliorează microcirculația în regiunea uterului și placentei datorită acțiunii pozitive asupra reologiei sangvine;
- sub influența magneziului se micșorează reținerea apei, provocată de β_2-adrenomimetice și, în rezultat, scade riscul dezvoltării edemului pulmonar.

Deoarece reacţiile adverse din partea cordului la administrarea β-adrenomimeticelor în general sunt datorate stimulării directe sau indirecte a β_1-adrenoreceptorilor, protecţia miocardului e posibilă prin administrarea blocantelor β_1-adrenoreceptorilor. Din preparatele acestui grup mai frecvent se administrează β_1-antagonistul supraselectiv – metoprololul. β_1-adrenoblocantele sunt deasemenea favorabile în aceste situaţii din cauza capacităţii lor de inhibiţie a secreţiei de renină, care sporeşte sub influenţa β_2-adrenomimeticelor. Toate acestea, în final, deasemenea împiedică reţinerea apei în organism şi dezvoltarea edemului pulmonar.

Pentru profilaxia evaluării reacţiilor adverse grave la preparatele β_2-adrenomimetice, este necesar de ţinut cont de contraindicaţiile la administrarea lor.

Contraindicaţiile relative sunt: diabetul zaharat, glaucomul, afecţiunile miocardului, tahicardia paroxistică, alergie la aceste preparate.

Contraindicaţiile absolute sunt: stenoza valvulelor cordului, cardiomiopatia obstructivă, hipertensiunea pulmonară, insuficienţa renală, hipercalciemia, eliminarea necompensată a potasiului, hipertirioză (netratată sau rezistentă la tratament), ocluzia intestinală, coma, diverse tipuri de pierdere a cunoştinţei, infecţia corioamniotică.

Practica administrării preparatelor acestui grup în obstetrică a demonstrat, că anterior administrării preparatelor, precum şi în perioada tratamentului cu ele este necesar de respectat următoarele recomandări:

- anterior prescrierii preparatelor trebuie de apreciat starea sistemului cardiovascular la bolnavă (îmbolnăvire la moment sau în trecut);
- iniţiind tratamentul cu β_2-adrenomimetice, trebuie de suspendat administrarea tuturor medicamentelor, în componenţa cărora întră calciul, deoarece acesta sporeşte efectele adverse ale β_2-adrenomimeticelor din partea cordului;
- examinarea clinică este indicată, inclusiv ECG, până la tratament şi săptămânal pe parcursul tratamentului. În primele 2 ore de tratament presiunea arterială şi frecvenţa pulsului se determină la fiecare 15 minute. Doza β_2-adrenomimeticelor trebuie redusă, dacă frecvenţa pulsului creşte cu 50%, iar presiunea arterială a scăzut cu 20% comparativ cu cea iniţială;
- se recomandă controlul conţinutului de electroliţi înaintea tratamentului; peste 24 ore de la începutul tratamentului – a conţinutului de potasiu, care de obicei, scade în prima fază a administrării preparatului;
- în procesul terapiei cu β_2-adrenomimetice trebuie de evitat abuzul de lichide (bolnavilor li se recomandă micşorarea consumului de lichide până la 800-1000 ml/zi) şi zilnic este necesară cîntărirea bolnavilor.

În caz de administrare a β_2-adrenomimeticelor în doze mari şi/sau în asociere cu corticoizi e necesar de a determina precis echilibrul hidric (utilizând cateterul pentru determinarea cantităţii de urină), presiunea venoasă centrală, componenţa gazoasă a sângelui, hemoglobina, hematocritul şi proteinele;
- pentru a evita supradozarea magneziului este necesar controlul reflexelor patelare şi ahilian. La păstrarea reflexelor şi funcţiei renale (eliminarea urinei mai mult de 25 ml/oră) nu e necesară, determinarea magneziului în plasmă, chiar şi la administrarea intravenoasă a preparatului. La apariţia simptomelor de acumulare (vertij, hiporeflexie) doza magneziului trebuie redusă şi, dacă aceasta este insuficient, intravenos se administrează sarea de calciu, care acţionează ca antidot;
- e necesar de a controla cantitatea de glucoză în sânge. În caz de diabet zaharat în anamneză, analiza sângelui trebuie efectuată la intervale scurte de timp, pentru a calcula corect doza de insulină:

Terapia cu β_2-adrenomimetice presupune şi controlul stării fătului, care include:
- cardiotocografia de două ori în 24 ore;
- fotometria ultrasonoră la intervale de 7-10 zile;
- cu scop de diagnostic precoce a insuficienţei placentare se recomandă dopplerografia;
- la naşterea copilului imediat după tocoliză se va determina conţinutul gazos al sângelui, glucozei, calciului şi magneziului în sângele fătului. Investigaţia cardiologică a fătului se recomandă după o tocoliză îndelungată;
- la apariţia primelor semne de complicaţii, administrarea preparatului trebuie suspendată.

În aşa fel, β_2-adrenomimeticele pe larg se utilizează în practica obstetricală în calitate de remedii pentru relaxarea musculaturii uterine. Însă trebuie de ţinut cont, că aprecierea acestor preparate variază de la negarea beneficiului lor în legătură cu reacţiile adverse grave pe care le provoacă ele, până la recunoaşterea necesităţii administrării lor, conform unor indicaţii. În caz de utilizare a β-mimeticelor se va ţine cont, că corecţia complicaţiilor apărute reprezintă o problemă clinică dificilă, iar măsura de bază pentru prevenirea apariţiei efectelor nedorite este respectarea tuturor recomandărilor pentru utilizarea preparatelor şi evidenţa strictă a contraindicaţiilor pentru administrarea acestora.

Îndeosebi e de menţinut, că cu scop profilactic a complicaţiilor cardiovasculare grave, înainte de administrarea tocoliticelor este necesară consultaţia cardiologului şi supravegherea stării lăuzei în perioada de tratare cu aceste preparate.

Influența asupra fătului și nou-născutului a preparatelor administrate în timpul travaliului și perioada postpartum.

În timpul nașterilor aproximativ ⅓ din feți primesc de la mamă mai mult de 6 medicamente.

Viteza penetrării preparatului către făt depinde de proprietățile fizico-chimice a substanțelor medicamentoase (lipofilitate, masa moleculară etc.), stările circulației sanguine uteroplacentare și fetoplacentare, activitatea enzimatică a placentei, starea circulației sângelui la mamă și făt, contracțiile sau relaxările uterului (în momentul contracției uterului substanța în cantități mici nimerește la făt), nivelul albuminelor și „proteinei-I-acide", ce leagă preparatele în plasma sangvină a mamei și fătului, precum și de alți factori. Însăși remediile medicamentoase pot modifica hemodinamica parturientei și să influențeze cinetica altor substanțe atât la mamă, cât și la făt.

La nașteri din analgezicele opioide se utilizează preponderent trimeperidina, deși și meperidina, care este asemănătoare după structură și proprietățile farmacocinetice. Aceste preparate posedă acțiune atât analgezică, cât și spasmolitică, ce contribuie la deschiderea colului uterin. Ele sunt inofensive pentru mamă și făt, însă în patologia graviditășii, asfixia fătului în naștere, prematuritate, pot provoca inhibarea respirației atât la făt, cât și la nou-născut. Pentru excluderea acestui efect se folosesc antagoniștii analgezicelor opioide– nalorfin. El se administrează câte 0,1-0,25 mg (0,2-0,5 ml soluție 0,05%) în vena ombelicală.

Accesul la făt a anestezicelor locale depinde de regiunea unde au fost aplicate. Nivelul de pătrundere este mai mare în anestezia paracervicală și mai redusă în cea periduralâ și spinală. În obstetrică mai frecvent se folosește xicaina, lidocaina și trimecaina, mai rar procaina.

Anestezicele generale inhalatoare și neinhalatoare ușor pătrund prin placentă provocând asupra SNC a fătului acțiune inhibitoare. La administrarea acestor preparate importantă este selecția dozei și respectarea intervalului între administrarea lor și naștere.

Oxitocina se administrează în slăbiciunea travaliul uterin atenuat, pentru stimularea lui în scurgerea prematură a lichidului amniotic (apelor), în hemoragiile hipotone uterine. Preparatul poate provoca contracții stridente, ce contribuie la dereglarea circulației sangvine fetoplacentare și hipoxia fătului. Sunt posibile de asemenea și creșterea nivelului de bilirubină în sânge la făt. Nu se recomandă de administrat concomitent diureticele din cauza pericolului de dezvoltare a convulsiilor și scăderea adaptației nou-născutului la viața extrauterină.

Pituitrina – un preparat al lobului posterior al hipofizei, care exercită efect stimulator asupra musculaturii uterului, acțiune vasoconstrictoare și antidiuretică. Se utilizează în obstetrică pentru excitarea și intensificarea activității con-

tractile a uterului în slăbiciunea sa primară şi secundară, cât şi în supramaturitatea sarcinii, hemoragii hipotone uterine în perioada precoce postpartum, pentru accelerarea involuţiei uterului. La administrarea repetată îndeosebi la femeile cu toxicoză tardivă a graviditătii preparatul poate provoca inhibiţia activităţii cardiace şi scăderea TA, dereglarea circulaţiei coronariene. Micşorarea circulaţiei sangvine fetoplacentare duce la hipoxia fătului. Este posibilă moartea lui intrauterină.

În calitate de preparat stimulator al naşterii în ultimii ani se foloseşte prostaglandina F2α. De obicei ea se administrează în doze minime. Complicaţii la administrarea prostaglandinelor mai des apar la femeile cu patologii cardiace, hipertensiune arterială, diabet zaharat, epilepsie, glaucom. La administrarea intrauterină a preparatului survine moartea intrauterină a fătului. La administrarea intravenoasă şi transbucală o acţiune vădită a prostaglandinelor asupra fătului nu s-a constatat.

VI. MEDICAMENTELE ŞI ALIMENTAŢIA LA SÂN

Influenţa medicamentelor asupra copilului e posibilă şi în timpul pătrunderii lor prin laptele matern în timpul alimentaţiei la sân. Multe preparate medicamentoase într-o măsură sau alta penetrează în laptele matern.

Unele preparate medicamentoase (de exemplu, ergotamina), utilizate de femeile ce alăptează, pot exercita acţiune toxică asupra nou-născutului, iar altele diminuează lactaţia (de exemplu, bromocriptina).

Totodată un şir de substanţe medicamentoase pot diminua sau chiar stopa lactaţia (ex.: bromocriptina). Lactaţia se modifică sub influenţa medicamentelor ce influenţează eliberarea prolactinei, precum şi asupra asigurării sanguine a glandei mamare, TGI şi ficatului, ceea ce face secreţia laptelui dependentă de acţiunea diverselor vasoconstrictoare, stresului şi foamei. Penetrarea medicamentelor în lapte este datorată fixării lor cu proteinele laptelui sau cu suprafaţa picăturilor de grăsimi, uneori preparatele pătrund şi în interiorul picăturilor de grăsimi (medicamentele liposolubile). Principalele mecanisme de penetrare a substanţelor medicamentoase din plasma mamei în lapte sunt difuzia, pinocitoza şi secreţia apicală. Moleculele neionizate, în deosebi cele cu masa moleculară mică, uşor pătrund în lapte. Medicamentele slab ionizate, puternic fixate cu proteinele plasmei, rău penetrează în lapte. Substanţele medicamentoase slab alcaline mai bine, decât slab acide, cumulează în laptele care are pH-ul mai mic, decât plasma (difuzia inversă a preparatului din lapte în sânge). Aceasta determină reducerea secundară a concentraţiei unor medicamente în lapte la un interval mai mare dintre administrarea lor şi alimentaţia la sân. Uşor penetrează în lapte substanţele medicamentoase lipofile.

Acţiunea toxică se dezvoltă, dacă substanţa medicamentoasă pătrunde în lapte în cantităţi semnificative farmacologic. Concentraţiile în lapte a unor substanţe (de exemplu, iodurile), pot depăşi cele plasmatice din sângele mamei, deaceea dozele lor terapeutice pot avea acţiune toxică asupra nou-născutului. Unele preparate, de exemplu, fenobarbitalul diminuiază reflexul de sugere (labial) la copil. Substanţele medicamentoase, ce penetrează în laptele matern, sunt apte, cel puţin teoretic, chiar în concentraţii mai mici decât cele terapeutice, să producă reacţii alergice la copil.

În organismul nou-născutului, concomitent cu laptele, de obicei nimeresc 1-2% din doza medicamentului administrată de mamă. În legătură cu aceasta majoritatea substanţelor medicamentoase relativ sunt inofensive. Totodată unele medicamente se interzice de a fi utilizate de femeile ce alăptează sau la administrarea lor alimentaţia la sân este stopată (tab. 12).

Tabelul 12

Tratamentul medicamentos la femeile ce alăptează

Contraindicate – *provoacă reacții adverse grave*	***Contraindicate relativ*** – *sunt descrise efecte adverse nu prea pronunțate sau nu există informație amplă*	***Pot fi administrate*** – *nu se elimină cu laptele mamei sau nu se absorb*
Sărurile aurului, litiului, indometacina, cloramfenicolul, tetraciclinele, majoritatea anticoagulantelor indirecte, iodurile, estrogenii în doze mari, antineoplazicele, atropina, ergotamina, vitamina A şi D în doze mari	Salicilații în doze mari, aminochinolonele, aminoglicozidele, Co-trimoxazolul, etambutolul, metronidazolul în doze mari, izoniazida, levamizolul, sulfamidele, acidul nalidixic, novocainamida, chinidina, clofelina, diureticele, antidepresantele (inclusiv inhibitorii MAO), barbituricele în doze mari, benzodiazepinele, haloperidolul, fenotiazina, glucocorticosteroizii în doze mari, hipoglicemicele perorale, antihistaminicele, bronholiticele perorale, teofilina, blocantele H_2-histaminergice, sulfasalazina.	Ibuprofenul, naproxena, acidul mefenamic, paracetamolul, salicilații în doze mici, antibioticele antifungice, cefalosporinele, macrolidele, metronidazolul în doze mici, penicilina, lincomicina, rifampicina, furodonina, digoxina, heparina, hidralazina, metildopa, guanetidina, benzodiazepinele în doze mici, haloperidolul, fenotiazinele, barbituricele în doze mici, glucocorticosteroizii în doze mici, estrogenii, tiouracilul, tiroxina, insulina, progesteronii, antacidele, antivomitivele, bisacodilul, bronholiticele inhalatorii, expectorantele, codeina, cromoglicatul disodic, preparatele fierului, vitamina A şi D în doze mici, vitamina C şi grupa B.

În tabelul 13 sunt prezentate preparatele concentrațiile cărora în laptele mamei ce alăptează ating nivele înalte şi pot exercita acțiuni nedorite asupra copilului. Femeia trebuie să evite tratamentul cu aceste preparate în perioada alimentării la sân.

Tabelul 13

Medicamentele ce trebuie evitate în cursul alăptării la sân (contraindicate)

Preparatul	Efect posibil asupra copilului și alte reacții adverse
1	2
Acid acetilsalicilic	Risc teoretic de apariție a sindromului Reye
Alcool	Vertij, reținerea în dezvoltare, sindrom Cuşing, diminuarea producerii laptelui.
Amfetaminele	Excitație, dereglarea somnului
Amiodaronă	Deficitul de iod poate determina hipotiroidism neonatal
Barbituricele	Somnolență
Benzodiazepinele	Letargie
Bromocriptină	Diminuarea lactației
Carbimazol	Hipotiroidism (trebuie administrată doza minimă)
Ciclofosfamidă	Diminuarea imunității
Ciclosporină	Nefrotoxicitatea posibilă
Cimetidină	Diminuarea acidității gastrice la copil, inhibiția metabolismului medicamentelor, stimularea SNC
Cloramfenicol	Inhibiția măduvei osoase, greață, refuzul hranei
Cocaină	Sindromul de suspendare, convulsii, dereglarea reacțiilor de comportament
Contraceptivele orale combinate	Pot scădea secreția lactată și reduce conținutul de nitrogen și proteine al laptelui matern
Doxorubicină	Cardiotoxicitate și inhibiția măduvei osoase
Efedrină	Iritabilitate
Ergotamină	Greață, vomă, convulsii, diminuarea lactației.
Fenciclidin	Hemoragii
Heroină	Dezvoltarea dependenței la nou-născuți
Iod 121	Risc de evoluție a cancerului glandei tiroide
Iod 125	Inhibarea funcției glandei tiroide
Izotretinoin	Sunt posibile efecte tumorale
Litiu	Dereglarea funcției SNC, dereglări cardiovasculare
Medicamentele citotoxice	Supresie imună și neutropenie

1	2
Metadon	La suspendarea brusc – sindrom de suspendare a opioizilor
Metamizol	Diminuarea funcției glandei tiroide, utilizarea propiltiouracilului ca substanță alternativă
Metotrexat	Diminuarea imunității
Metronidazol	În laptele glandei mamare este prezent în aceiași concentrație, ca și în plazmă, de aceea sunt posibile cazuri mutagene și efecte cancerogene.
Morfină	Dependența și toleranța
Salicilații	Acidoză metabolică, erupții, în calitate de alternativă se recomandă acetaminofen.
Sărurile de aur	Erupții, afecțiuni inflamatorii a rinichilor și ficatului
Substanțele radiofarmaceutice (haliu)	Inhibarea măduvei osoase
Tetraciclinele	Risc teoretic de decolorare a danturii
Tinidazol	În laptele matern este prezent în aceeași concentrație ca și în plasma mamei, deaceea sunt posibile efecte mutagene și cancerogene.

În lista preparatelor, contraindicate pentru utilizare în timpul lactației, sunt incluse, de exemplu, bromocriptina, ciclofosfamida, ciclosporina, doxorubicina, metotrexatul. Astfel de recomandări, privind aceste preparate, sunt datorate prezenței la ele a acțiunii imunodepresive și cancerogene. În această listă sunt deasemenea prezentate și litiul, ergotamina, fenindiona. E cunoscut că litiul foarte bine penetrează în laptele matern (50% din concentrația sanguină a mamei). Alte două preparate sunt incluse în această listă în legătură cu aceea, că au fost înregistrate reacții adverse la copii ca greață, vomă, convulsii și mărirea nivelului de protrombină și a timpului tromboplastinic. Mamele acestor copii au administrat într-un caz ergotamină pentru tratamentul migrenei și în alt caz – fenindiona în calitate de anticoagulant în doze recomandate.

Așa preparate ca acidul aminosalicilic de 5%, acidul acetilsalicilic, sulfasalazina, fenobarbitalul, primidona și clemastina – sunt potențial periculoase în caz de pătrundere în organismul copilului prin laptele matern. Au fost înregistrate cazuri unice de dezvoltare la copii a reacțiilor adverse, caracteristice acestor preparate. Contraindicațiile pentru prescrierea lor nu sunt absolute.

În tabelul 14 se enumără preparatele, care necesită a fi utilizate cu precauţie în perioada lactaţiei.

Tabelul 14

Preparatele, ce trebuie administrate cu precauţie în perioada alăptării

Preparatele	Reacţiile adverse
1	2
Acid nalidixic	Anemie hemolitică
Amantadină	Retenţia urinei, greaţă, erupţii cutanate
Antiacidele cu aluminiu	Reţinere în dezvoltare
Anticoagulantele pentru uz intern	Cefalohematom, creşterea riscului de hemoragie
Atropină	Diminuarea lactaţiei, efecte anticolinergice
Clorpromazină	Vertij, letargie, ginecomastie la băieţi, galactoree la fete
Contraceptivele orale	Mărirea în dimensiuni a glandei mamare, diminuarea producerii de lapte şi conţinutului de proteine, feminizare, scăderea masei corporale.
Diazepam	Efect sedativ, acumularea la copii
Doxepină	Paliditate, perderea reacţiei de răspuns
Estrogenii	Feminizare
Fenitoină	Methemoglobinemie
Fenobarbital	Efect sedativ, diminuarea reacţiei la răspuns, methemoglobinemie, diminuarea reflexului de sugere
Indometacină	Convulsii
Izoniazidă	Dezvoltarea carenţei de piridoxină (vit. B_6)
Metotrexat	Suprimarea imunităţii
Nitrofurantoin	Hemoliză la copii cu deficit de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază
Novobiocină	Hiperbilirubinemie
Prednison	Inhibiţia creşterii, diminuarea funcţiei suprarenalelor
Sulfanilamidele	Creşterea riscului de colorare a sclerelor, reacţii alergice, icterul nou-născutului
Teofilină	Excitaţie, dereglarea somnului
Tolbutamidă	Icter, hipoglicemie

În practica medicală la selectarea regimului de dozare a medicamentelor deseori este folosit indicele L/P (raportul concentrației substanței medicamentoase în lapte-L către concentrația ei în plasma sanguină-P). Cu cât acest raport este mai mare, cu atît mai mare este concentrația substanței medicamentoase în laptele matern și, corespunzător, în cantități mai mari aceasta va pătrunde în organismul copilului (tab. 15).

Tabelul 15

Capacitatea unor remedii medicamentoase de a penetra în laptele matern și caracterul efectelor nedorite posibile la sugar. (L-concentrația medicamentului în laptele matern, P-concentrația medicamentului în plasmă)

Remediul medicamentos și apartenența de grup	Raportul L/P	Efecte nedorite posibile la sugar	Notă
1	2	3	4
Antibioticele: Penicilinele: ampicilină benzilpenicilină oxacilină meticilină carbenicilină	 — 0,03-0,2 0,06-0,15 0,05-0,07 —	Reacții alergice; pentru penicilinele naturale e caracteristică apariția erupțiilor, dar pentru cele semisintetice–dezvoltarea disbacteriozelor; e posibilă hiperbilirubinemie (oxacilină, carbenicilină)	Relativ inofensive
Cefalosporinele: cefaloridină cefalozină	 0,02-0,03 0,03	Reacții alergice	Relativ inofensive
Macrolidele: eritromicină oleandomicină lincomicină	 0,5-3 — 0,2	Acțiune hepatotoxică, dereglarea poftei de mîncare, disfuncție intestinală	Apar de regulă la supradozare
Aminoglicozidele: streptomicină canamicină gentamicin(ă)	 0,5-1 0,1-0,5 —	Acțiune oto- și nefrotoxică	La copii cu diaree, inflamația mucoasei intestinale; prin mucoasa intactă nu se absoarbe

1	2	3	4
Tetraciclinele: tetraciclină morfociclină metaciclină doxiciclină	 0,25-1,5 — — —	Icter, disbacterioză, dereglarea sintezei vitaminelor grupei B şi vitaminei K, reţinerea osificării oaselor tubulare, reţinerea creşterii şi dezvoltării scheletului, smalţului dentar	Contraindicat în alimentaţie naturală
Cloramfenicol	0,1-0,8	Eructaţie, vomă, icter, disbacterioză, hipotermie, hipotensiune, paliditatea tegumentelor, convulsii; mai rar dificultatea respiraţiei, colaps vascular, inhibiţia hemopoezei (leucopenie), anemie aplastică, inhibiţia sintezei proteinelor şi metabolismului bilirubinei	Contraindicat în alimentaţia naturală
Rifampicină	0,2-0,6	Reacţii alergice (rar), dereglări dispeptice	Prescripţia nu se recomandă
Sulfanilamidele: sulfadimezină norsulfasol etazol sulfadimetoxină sulfapiridazină	 În mediu 1,0, în dependenţă de perioada lactaţiei	Icter, simptome de intoxicaţie cu sulfanilamide (mai ales la copii cu hiperbilirubinemie, insuficienţa de glucoză-6-fosfatdehidrogenază), în stări grave – stres	Se indică cu precauţie
trimetoprim (se conţine în biseptol)	—	Anemii, dereglarea funcţiei tractului gastrointestinal	Se indică cu precauţie
Derivaţii naftiridinei: acidul nalidixic (negram, nevigramon)	0,08-0,13	Reacţii hepatotoxice, dereglări dispeptice, reacţii alergice, modifică gustul laptelui.	Contraindicat în alimentaţia naturală

1	2	3	4
Derivații 8-oxichinolonei: nitroxolin (5-NOK)		Dereglări dispeptice, reacții alergice, modifică gustul laptelui.	Prescripție nedorită
Derivații nitrofuranici: furadonin	—	Hemoliza eritrocitelor	Nu întotdeauna
Chimioterapice antiprotozoice: metronidazol (trihopol, flagil) trinidazol (fasigin)	0,6-1,4 0,6-1,4	Anorexie, vomă, diaree, citopenie	Alăptarea copilului se permite nu mai devreme de 72 ore după administrarea preparatelor
Antimalaricele: cloridină (daraprim) chingamină acrichină hidroxiclorochină (placvenil) solusulfon (sulfetron)	0,2-0,4 – – 0,11 Concentrația în lapte 0,026 g/l	Trombocitopenie Nu sunt descrise Nu sunt descrise Nu sunt descrise	Poate pătrunde în lapte în cantități mari Prezența lui în lapte este interpretată ca un tratament preventiv al copilului
Chimioterapicele antituberculoase: izoniazidă	1,0	Dereglarea utilizării piridoxinei, anemie, hipotrofie, convulsii, excitarea SNC	Prescripția nu se permite

1	2	3	4
<u>Antiinflamatoarele nesteroidiene:</u>			
acidul acetilsalicilic	0,6-1	Icter, la pacienți cu dereglarea farmacocineticii salicilaților, dereglarea respirației, colaps, acidoză	Nu se prescrie în doze mari și timp îndelungat
comprimate combinate, ce conțin salicilați (ascofen, novocefalgină)	—		Prescrierea nu se permite
antipirin	—	Refuză să se alimenteze, modificarea culorii urinei, sopor	Nu se permite prescrierea regulată
butadion	0,1-0,12	Refuză să se alimenteze, modificarea culorii urinei, sopor	Se indică la vârsta copilului mai mare de 6 luni
amidopirină	0,1-0,3	La fel	
fenacetină	—	Rău se elimină din organism, provoacă methemoglobinemie	Contraindicate în alimentația naturală
paracetamol	—		
comprimate combinate ce conțin fenacetină (asfen, novomigrofenă, pirafenă, sedalgină, fenalgină, citramon)	—		
indometacină	—	Hipotermie	Prescripția nu se recomandă
ibuprofen (brufen)	—		Practic inofensiv
<u>preparatele ce conțin aur:</u> crizanol	—	Dermatite, diaree, acțiunea patologică asupra sângelui	Prescripția este contra-indicată

1	2	3	4
Analgezicele opioide:			
codeină	—	Deprimarea centrului respirator, mai ales în hipofuncție hepatică și renală concomitentă	Nu se prescrie timp îndelungat
promedol		La fel	Întreruperea alimentației la sân timp de 12 ore
morfină	—	- // -	Întreruperea alimentației la sân timp de 24 ore
omnopon	—	- // -	- // -
fentanil	—	- // -	Se omite o alimentație. Analgezicele opioide se prezintă ca remedii potențial periculoase – prescrierea se cere a fi evitată
Hipnoticele (derivații acidului barbituric):			
fenobarbital	0,2-0,4	Adinamie, somnolență, inducția fermenților microzomali la administrarea nu mai mult de o săptămână	După perioada perinatală nu se recomandă prescrierea
Remediile sedative:			
sărurile de brom (bromură de kaliu, bromură de natriu)	—	Adinamie, somnolență, depresie, hipotensiune, reținerea creșterii ponderale	Se evită prescripția

1	2	3	4
Tranchilizantele: sibazon (diazepam, seduxen) clozepid (clordia-zepoxid, elenium)	0,1 —	Somnolență, tremor, dereglarea termoreglării, hiperbilirubinemie, scăderea masei corpului	Întrebuințarea se permite în condițiile unui control zilnic a stării copilului
nozepam (oxazepam, tazepam) meprotan (meprobamat)	— 2,0-4,0	La fel	Odată cu apariția primelor fenomene nedorite copilul se transferă la alimentație artificială
Neurolepticele: aminazină și alte preparate fenotiazinice	0,3-0,5	Inhibiția SNC, diminuarea tonusului muscular, somnolență, tremor, scade puterea de sugere	Se indică cu mare precauție și în cazurile unde nu pot fi înlo-cuite cu tran-chilizante
carbonatul de litiu	0,5-0,7	Inhibiția SNC, cianoză, hipotensiune, hipertermie	Se recomandă întreruperea alimentației la sân
Antidepresivele: amitriptilină imizină (imipramină)	0,1-0,5	Reacții alergice, eozinofilie, dereglări de ritm cardiac, uscăciunea gurii	La fel
Remedile anticonvulsivante: difenină carbamazepină (e) etosuximidă	0,18 0,39 0,79	Vomă, tremor, erupții, methemoglobinemie	În doze terapeutice relativ inofensive

1	2	3	4
Anestezicele inhalatorii: eter ftorotan	 1 0	Inhibiția SNC	Alimentație la sân nu mai devreme de 24 ore după administrare
Simpatolitice: rezerpină	—	Depresie, somnolență, congestia mucoasei nazale cu respirație dificilă în timpul suptului, diaree, hiperemia obrajilor	Contraindicată în alimentația naturală
octadină	—	Icter	La fel
β-adrenoblocantele: anaprilină (inderal, propranolol, obzidan) oxprenolol timolol	0,24-0,8 0,29 0,8	Nu se descrie	Inofensive în doze terapeutice
Derivații xantinici: cafeină teofilină teobromină eufilină	 — 0,7 0,8 0,6-0,9	Creșterea excitabilității SNC, creșterea bruscă a frecvenței respiratorii, dereglări de somn, tahicardie, efect diuretic	Se prescrie cu precauție
Glicozidele cardiace: digoxină strofantină	0,8-0,9	Nu se descrie	Inofensive
M-colinoblocantele: atropina	—	Hipotrofie, tahicardie, constipații, retenție de urină, inhibiția respirației, somnolență	Se indică cu precauție

1	2	3	4
Adrenomimeticele: adrenalină noradrenalină	 — —	Nu se descrie	Inofensive
Antiaritmicele: novocainamidă	3,8-4,3	Nu se descrie	Se recomandă evitarea prescrierii
disopiramid(ă) (ritmilen)	0,9	Nu se depistează	Relativ inofensiv
Vasodilatatori periferici: apresină	0,5	Nu se descrie	
Diureticele: diclotiazid (hipotiazid) oxodolin (clortalidon, higroton) furosemid (lasix)	— — —	Nu provoacă Nu provoacă	Inofensiv
Remedii hormonale: glucocorticoizi (hidrocortizon, prednizolon etc.)	—	Inhibiția funcției scoarței suprarenale, sporirea riscului encefalopatiei bilirubinice, infectării, dereglarea diferitor tipuri de metabolism	Se indică cu precauție sau se întrerupe alimentația naturală
Hormonii glandei tiroide:	—	Hipertireoză	
Tireostaticele: carbimazol propiltiouracil (tireostat)	 — 0,2	Hipotireoză	Prescrierea se permite, dar cu foarte mare precauție; există părerea că preparatele date sunt contraindicate în alimentația naturală

1	2	3	4
Insulină	—	Nu s-a depistat	Inofensiv
Antidiabeticele orale: butamidă clorpropamid	0,25 —	Hipoglicemie, oligurie	Se indică cu precauție
Estrogeni, progestativele, contraceptivele orale: estradiol progesteron	0,1 —	Nu s-au depistat	Se indică în doze minimal posibile;
contraceptivele orale	—	Galactoree, ginecomastie	În cazul lactației stabilite la a 15-20-ea zi a perioadei postnatale
Chimioterapicele antitumorale: dopan, sarcolisin novembicin, mielosan, tiofosfamid nitrozometiluree fluoruracil	—	Inhibiția hemopoezei, dereglarea funcției tractului gastro-intestinal, risc de infectare	Contraindicate în alimentația naturală
metotrexat	0,1	La fel	La fel
Anticoagulantele:			
heparină	—	Nu provoacă	Inofensiv
fenilină	—	Apariția hematomelor, hemoragiilor nazale, diminuarea indicelui protrombinic	Se indică cu precauție
neodicumarină	0,6-0,8		Se indică cu precauție

1	2	3	4
Antihistaminicele:			
dimedrol diprasin (pipolfen) cimetidină	10,0	Majorarea secreției prolactinei și dimensiunilor glandelor mamare	Se indică cu precauție
Remediile cu influența asupra uterului:			
ergotamină		Somnolență, vomă, diaree, amplituda și puterea pulsului diminuate, paliditatea tegumentelor, convulsii, diminuarea masei corporale	Dacă e posibil, prescrierea se evită
Purgativele:			
frunzele de senna (senade, glaxena)	—	Diaree, colici abdominale	Contraindicate
fenolftaleină	—	La fel	La fel
uleiul de ricin	—	La fel	La fel
sulfat de magneziu	—	Diaree, slăbiciune musculară, respirație dificilă	Dacă e posibil, prescrierea se evită
Vitaminele		Reacții alergice de tipul diatezei; influența specifică asupra organismului nu au	Nu se recomandă administrarea în dozele ce depășesc cele terapeutice
Compușii radioactivi și nuclizii:			
hipuran	—	—	Alimentația la sân se întrerupere pe 46 ore
tehnețiu	—	—	La fel
iod	—	—	Alimentația la sân se întrerupe pe 10 zile

1	2	3	4
Elementele chimice şi compuşii lor:			
fluor (Fl)	—	Modificări otosclerotice	Alimentaţia naturală se întrerupe
arseniu (As)	—	Semne de intoxicaţie, caracteristice pentru intoxicaţiile cu compuşii respectivi	La fel
hidrargium (Hg)	—	Semne de intoxicaţie, caracteristice pentru intoxicaţia cu compuşi respectivi	Se întrerupe alimentaţia naturală
Pesticidele organoclorate (DDT)	—	-//-	-//-
Alcoolul	—	-//-	-//-
Nicotină	—	-//-	-//-

Mai jos (tab. 16) se indică medicamentele, ce trebuie prescrise cu prudenţă sau sunt contraindicate în timpul alimentaţiei la sân, conform cauzelor descrise mai sus, deasemenea, cele ce pot fi recomandate mamei ce alaptează, deoarece ele practic nu penetrează în laptele matern sau nu produc acţiune negativă asupra nou-născutului, chiar şi la prezenţa lor în lapte în cantităţi semnificative. În legătură cu lipsa pentru multe preparate a informaţiei despre acţiunea lor asupra organismului nou-născutului în caz de penetrare în lapte, în timpul alimentaţiei la sân, recomandarea preparatului la mamă se face numai după necesitate. Absenţa medicamentului în acest tabel nu exclude efectele nedorite.

Tabelul 16

Substanţele medicamentoase, ce penetrează în laptele matern

Preparatul	Efecte posibile asupra copilului şi alte reacţii adverse
1	2
Abciximab	Contraindicat sau cu precauţie.
Acebutolol	v. β-adrenoblocantele
Aceclofenac	Informaţia lipseşte – producătorul recomandă evitarea prescrierii
Acemetacină	Producătorul recomandă evitarea prescrierii

1	2
Acenocumarol	Poate provoca hemoragii la nou-născut. Contraindicat.
Acetat de cortizon	v. Glucocorticoizii
Acetazolamidă	Concentraţia în lapte e foarte mică, pentru a avea acţiune negativă
Acetohexamidă	v. Derivaţi sulfonilureici
Aciclovir	Realizează concentraţii considerabile în laptele matern după utilizarea sistemică
Acid acetilsalicilic	De evitat indicarea deoarece există riscul de dezvoltare a sindromului REYE. Utilizarea regulată în doze mari poate provoca acţiune antiagregantă, hipoprotrombinemie la sugari, dacă sunt scăzute rezervele de vitamina K. Contraindicat
Acid alendronic	Informaţia lipseşte
Acid clavulanic (în componenţa Co-amoxiclavului)	Urme de preparat în laptele matern
Acid cromoglicic	Practic nu pătrunde în laptele matern. Utilizarea în alimentaţia la sîn este posibilă.
Acid etacrinic	Se elimină cu laptele matern, inhibă lactaţia. Contraindicat.
Acid mefenamic	Concentraţia în laptele matern e foarte scăzută ca să exercite acţiune nocivă. Se recomandă de evitat utilizarea
Acid mefenamic	Concentraţia în lapte e foarte mică, pentru a produce acţiune negativă, dar producătorul recomandă evitarea prescrierii
Acid nalidixic	Anemie hemolitică. Cu precauţie
Acid nicotinic	Pătrunde în laptele matern, sporeşte lactaţia, dar poate provoca efecte adverse la nou-născut. Contraindicat
Acid tiaprofenic	Concentraţia în lapte e foarte mică, pentru a produce acţiune negativă
Acid tiludronic	Informaţia lipseşte
Acid tolfenamonic	Concentraţia în laptele matern e foarte mică, pentru a produce acţiune negativă
Acipimox	Contraindicat.
Acitretină	De a evita administrarea.
Acrivastină	A se evita utilizarea preparatului
Adapalen	Informaţia lipseşte – producătorul recomandă evitarea prescrierii, dacă e prescris, atunci trebuie de evitat aplicaţiile pe sân

1	2
Alapinină	Cu precauție.
Alcool	Vertij, reținerea în dezvoltare, sindrom Cușing, diminuarea producerii laptelui. Contraindicat
Alopurinol	Penetrează în laptele matern
Alprazolam	v. Benzodiazepinele
Alteplază	Utilizarea în alimentația la sîn este posibilă
Amantadină	Se recomandă de evitat administrarea, pătrunde în laptele matern, posibil să exercite acțiune toxică asupra copilului. Retenția urinei, greață, erupții cutanate. Cu precauție
Amfetaminele	Se produc concentrații însemnate în laptele matern. Excitație, dereglarea somnului. Contraindicat
Amfotericină	Informația lipsește
Amifostină	Informația lipsește
Amilobarbital	v. Barbituricele
Amilorid	Informația lipsește – producătorul recomandă evitarea prescrierii
Aminodaronă	De a evita prescrierea; penetrează în laptele matern, în cantități însemnate; risc teoretic de eliberare a iodidelor. v. Iodidele
Aminofilină	Este posibilă excitabilitatea sugarilor
Aminoglutetimid	De a evita prescrierea
Amiodaronă	25% din doză pătrunde în laptele matern. Micșorează supraviețuirea urmașilor în experiențele pe animale, provoacă hipotireoidism sau gușă la sugar. Contraindicat
Amiodipin	Informația lipsește – producătorul recomandă evitarea prescrierii
Amisulpirid	Informația lipsește – producătorul recomandă evitarea prescrierii
Amitriptilină	Se recomandă de evitat utilizarea
Amorolfină	Informația lipsește – producătorul recomandă evitarea prescrierii
Amoxapină	v. Antidepresivele triciclice
Amoxicilină/ Clavulanat	În laptele matern se determină urme de preparat
Ampicilină	În laptele matern se determină urme de preparat

1	2
Analgezicele opioide	v. Preparatele separate
Androgenii	De a evita prescrierea; pot provoca masculinizarea la fetițe sau maturizarea sexuală precoce la băiței; doze mari diminuă lactația.
Antiacidele cu aluminiu	Reținere în dezvoltare. Cu precauție
Anticoagulantele orale	Risc de hemoragii; îndeosebi la insuficiența de vitamina K; trebuie de evitat prescrierea fenindionei. Cu precauție
Antidepresivele triciclice (și analogii lor)	Cantitatea de antidepresive triciclice (și analogii lor, inclusiv mianserina și trazodona) e foarte mică pentru a produce acțiune negativă, însă majoritatea producătorilor recomandă evitarea prescrierii; metaboliții doxapinei pot produce sedare și diminuarea respirației
Antidepresivele, inhibitorii selectivi de captare a serotoninei	v. Preparatele separate
Apomorfină	Informația lipsește
Astemizol	Pătrunde în laptele matern. Contraindicat
Atenolol	v. β-adrenoblocantele
Atorvastatină	Informația lipsește – producătorul recomandă evitarea prescrierii
Atovacvon	Informația lipsește
Atropină	Diminuarea lactației, efecte anticolinergice. Cu precauție
Aur (auranofin, aurotiomalat)	De a se administra cu prudență – se elimină cu laptele matern; teoretic risc de erupții cutanate și idiosincrazie
Auranofin	v. Aur
Aurotiomalat	v. Aur
Azapropazonă	De a evita prescrierea – penetrează în cantități neînsemnate în laptele matern.
Azatadină	v. Substanțele antihistaminice
Azitromocină	A se evita utilizarea preparatului

1	2
β-adrenoblo-cantele	E necesar de supravegheat starea nou-născutului; acțiunea toxică posibil e datorată blocării β-adrenoreceptorilor, însă cantitățile majorității β-blocantelor, excretate cu laptele matern, sunt foarte mici pentru a exercita influență dăunătoare asupra copilului; acebutalolul, atenololul, nadololul și sotalolul se elimină cu laptele în cantități mai mari, decât alte β-adrenoblocante producătorul recomandă de a evita prescrierea celiprololului
Baclofen	Cantitatea în laptele matern e neînsemnată pentru a produce acțiune negativă
Balsalazidă	Producătorul recomandă evitarea prescrierii
Barbituricele	După posibilitate de a evita prescrierea (vezi deasemenea fenobarbitalul); doze mari pot provoca somnolență
Beclometazonă	v. Glucocorticoizii
Benazepril	Se elimină cu laptele matern 0,1% din doza administrată mamei. Contraindicat
Benperidol	v. Substanțele antipsihotice
Benzodiazepinele	Penetrează în lapte. Letargie. Contraindicat
Bepridil	Concentrația în lapte constituie 1/3 din concentrația plasmatică la mamă
Betametazonă	v. Glucocorticoizii
Betaxolol	v. β-adrenoblocantele
Bezafibrat	Contraindicat
Biscumacetat de etil	Se elimină cu laptele matern. Contraindicat
Bisoprolol	v. β-adrenoblocantele
Bretiliu tosilat	*Contraindicat*
Bromazepam	v. Benzodiazepinele
Bromfeniramină	v. Substanțele antihistaminice
Bromocriptină	Diminuarea lactației. Contraindicat
Buclizină	v. Substanțele antihistaminice
Bumetanidă	Informația lipsește – producătorul recomandă după posibilitate de a evita prescrierea
Bupivacaină	Concentrația în lapte e foarte mică, pentru a produce acțiune negativă

1	2
Buprenofină	Concentrația în lapte e foarte mică, pentru a produce acțiune negativă
Buserelină	Cantități neînsemnate penetrează în lapte – producătorul recomandă evitarea prescrierii
Butobarbital	v. Barbituricele
Cabergolină	Diminuă lactația
Calciferol	v. Vitamina D
Calcitonină	Se recomandă de evitat prescrierea, inhibă lactația în cadrul experiențelor pe animale
Calcitriol	v. Vitamina D
Candesartan	Producătorul recomandă evitarea prescrierii
Captopril	Se elimină cu laptele – producătorul recomandă evitarea prescrierii
Carbamazepină	Se presupune eliminarea cu laptele în cantități neînsemnate, pentru a avea acțiune negativă asupra nou-născutului, însă se descriu grave reacții cutanate
Carbimazol	Cantitatea poate fi însemnată în lapte, pentru a avea acțiune negativă, asupra funcției glandei tiroide a nou-născutului, deaceea trebuie de administrat în doze minim eficace
Carvedilol	v. β-adrenoblocantele
Cefaclor	În laptele matern formează concentrații mici
Cefalexin	În laptele matern formează concentrații mici
Cefalosporinele	În laptele matern se crează concentrații mici
Cefamandol	În laptele matern formează concentrații mici
Cefatoxim	În laptele matern formează concentrații mici
Cefazolin	În laptele matern formează concentrații mici
Cefepim	În laptele matern formează concentrații mici
Cefixim	În laptele matern formează concentrații mici
Cefoperazon	În laptele matern formează concentrații mici
Cefotetan	În laptele matern formează concentrații mici
Cefoxitin	În laptele matern formează concentrații mici
Cefradin	În laptele matern formează concentrații mici
Ceftazidim	În laptele matern formează concentrații mici
Ceftibuten	În laptele matern formează concentrații mici
Ceftriaxon	În laptele matern formează concentrații mici

1	2
Cefuroxim	În laptele matern formează concentrații mici
Celiprolol	v. β-adrenoblocantele
Cervistatină	Producătorul recomandă evitarea prescrierii
Cetirizină	În laptele matern formează concentrații mici
Chinidină	Cantități însemnate în lapte, dar informația despre acțiunea negativă lipsește
Ciclofosfamidă	Diminuarea imunității. Contraindicat
Ciclopentiazidă	v. Tiazidele
Cicloserină	Concentrația în lapte e foarte mică, pentru a produce acțiune negativă
Ciclosporină	Pătrunde în laptele matern. Nefrotoxicitatea posibilă, se recomandă de evitat administrarea
Cilazapril	Informația lipsește – producătorul recomandă evitarea prescrierii
Cimetidină	Diminuarea acidității gastrice la copil, inhibiția metabolismului medicamentelor, stimularea SNC. Contraindicat
Cinarizină	Contraindicat
Ciprofibrat	Informația lipsește
Ciprofloxacină	De a evita administrarea – se elimină cu laptele în cantități însemnate
Ciproheptadină	Posibil dezvoltă somnolență la sugari. E necesară evitarea utilizării
Ciproteronă acetat	Trebuie de administrat cu precauție, posibil acțiune antiandrogenică asupra nou-născutului
Cisapridă	Penetrează în lapte în cantități neînsemnate, dar producătorul recomandă evitarea prescrierii
Citalopram	Penetrează în laptele matern – producătorul recomandă administrarea cu precauție
Cetirizină	v. Substanțele antihistaminice
Cizatracuriu	Informația lipsește
Cladribină	v. Substanțele citotoxice
Claritromicină	Pătrunde în laptele matern. Contraindicat
Clemastin	E posibil dezvoltarea somnolenței la sugar. Se recomandă de evitat utilizarea

1	2
Clindamicină	Cantitatea în lapte e mică, pentru a provoca acțiune negativă, e posibilă diaree la nou-născut
Clobazam	v. Benzodiazepinele
Clofibrat	Se elimină cu laptele matern, poate provoca efecte adverse grave la nou-născut. Contraindicat
Clomipramină	v. Tetraciclinele
Clonidină	Se elimină cu laptele matern. Provoacă efecte adverse la nou-născut în doza de 0,15 mg – 1 ng/ml / 1,5 ng/ml1, L/P = 1,52. Contraindicat
Clopamidă	Se elimină cu laptele matern, inhibă lactația. Contraindicat
Cloralhidrat	Sedare la nou-născut
Cloramfenicol	Posibil inhibă formarea sîngelui din măduva osoasă la sugari concentrația în laptele matern de obicei e insuficientă ca să provoace „sindromul cenuşiu". Inhibiția măduvei osoase, greață, refuzul hranei. E necesară indicarea altui antibiotic sau evitarea prescrierii.
Clorazepat	v. Benzodiazepinele
Clordiazepoxid	v. Benzodiazepinele
Clorfeniramină	v. Substanțele antihistaminice
Clormetiazol	Cantitatea în laptele matern e foarte mică, pentru a produce acțiunea negativă
Clorochină	Cantitatea în laptele matern e foarte mică, pentru a produce efecte nedorite sau să producă acțiune profilactică în caz de malarie
Clorotiazidă	v. Tiazidele
Clorpromazină	Vertij, letargie, somnolență la nou-născut, ginecomastie la băieți, galactoree la fete. Cu precauție
Clorpropamid	v. Derivații sulfonilureici
Clortalidon	v. Tiazidele
Clortetraciclină	v. Tetraciclinele
Clozapină	Producătorul recomandă evitarea prescrierii
Co-amoxiclav	Urme de preparat în lapte
Cocaină	Sindromul de suspendare, convulsii, dereglarea reacțiilor de comportament. Contraindicat

1	2
Codeină	Concentrația în laptele matern e prea mică ca să exercite acțiune nocivă. E posibil a fi utilizată
Cofeină	Utilizarea permanentă în cantități mari poate avea acțiune asupra nou-născutului
Colchicină	De a se administra cu precauție în legătură cu citotoxicitatea
Colecalciferol	v. Vitamina D
Colestipol	Utilizarea în alimentația la sân este posibilă
Colestiramină	Dereglează absorbția vitaminelor și substanțelor minerale în organismul matern. Utilizarea în alimentația la sân este posibilă.
Contraceptivele orale combinate	De a evita prescrierea preparatelor combinate în timpul alimentării la sân sau timp de 6 luni după naștere – mărirea în dimensiuni a glandei mamare, diminuarea producerii de lapte și conținutului de proteine, feminizare, scăderea masei corporale, contraceptivele ce conțin progesteron nu influențează lactația (pot fi prescrise după 3 săptămâni de la naștere sau mai târziu)
Co-trimoxazol	Există o posibilitate a icterului nuclear la sugar și hemoliza eritrocitelor în caz de insuficiența glucozo-6-fosfatdehidrogenaza
Cromoglicat	Practic nu penetrează în laptele matern
Cvetiapină	Informația lipsește – producătorul recomandă evitarea prescrierii
Danazol	Informația lipsește, dar trebuie de evitat prescrierea în legătură cu posibilă acțiune androgenică asupra nou-născutului
Dapsonă	Anemie hemolitică; deși se produc concentrații însemnate în lapte, risc neînsemnat
Deflazocort	v. Glucocorticoizii
Demeclociclină	v. Tetraciclinele
Derivații sulfonilureici	*De prescris cu precauție, teoretic e risc de hipoglicemie la nou-născut*
Desogestrel	v. Contraceptivele orale
Dexametazonă	v. Glucocorticoizi
Dextropropoxifen	Cantitatea e foarte mică pentru a avea acțiune negativă

1	2
Dezamfetamină	v. Amfetaminele
Diazepam	Efect sedativ, acumularea la copii. Cu precauție
Diazepam	Efect sedativ, acumularea la copii. Cu precauție
Diazoxid	Utilizarea în alimentația la sân este posibilă
Didanozină	Alaptația în HIV-infecție e contraindicată
Difenhidramină	După posibilitate se evită indicarea
Difenilpiralină	v. Substanțele antihistaminice
Diflunizal	Producătorul recomandă evitarea prescrierii
Digoxină	Concentrația în laptele matern e foarte mică, pentru a avea acțiune negativă
Dihidrotahisterol	v. Vitamina D
Diltiazem	Cantități însemnate în lapte – producătorul recomandă evitarea prescrierii
Dimenhidrinat	Se elimină cu laptele matern. Contraindicat
Dimetinden	Se elimină cu laptele matern. Contraindicat
Dipiridamol	Contraindicat sau cu precauție
Disopiramid	Penetrează în lapte – se administrează numai după indicații și se supraveghează starea nou-născutului în legătură cu acțiunea M-colinoblocantă
Dobutamină	Conraindicat
Docetaxel	v. Substanțele citotoxice
Domperidonă	Cantitatea în lapte e foarte mică, pentru a produce acțiune negativă
Dotiepină	v. Antidepresivele triciclice
Doxazosin	Se acumulează în lapte, producătorul recomandă evitarea prescrierii
Doxepină	Paliditate, perderea reacției de răspuns. Cu precauție
Doxepină	v. Antidepresivele triciclice
Doxiciclină	Contraindicat
Doxilamină	După posibilitate se evită indicarea
Doxorubicină	Cardiotoxicitate și inhibiția măduvei osoase. Contraindicat
Droperidol	Sunt posibile efecte adverse, cu toate că pătrunde în cantități mici în laptele matern; în experiențele pe animale s-a demonstrat posibilitatea influenței asupra dezvoltării sistemului nervos, de aceea se recomandă de evitat administrarea în cazul lipsei indicațiilor vitale

1	2
Efedrina	E posibil excitația și dereglarea somnului. Contraindicat
Efedrină hidroclorură	E posibil o excitare și dereglare a somnului
Eformoterol	Producătorul recomandă evitarea prescrierii
Enalapril	Cantitatea în lapte e mică, pentru a produce acțiune negativă
Encainidă	Se elimină cu laptele matern
Enoxaparină	Informația lipsește – producătorul recomandă evitarea prescrierii
Epinefrină	Inhibă lactația
Epoatină	Informația lipsește – producătorul recomandă evitarea prescrierii
Eprosartan	Se elimină cu laptele matern. Contraindicat
Ergocalciferol	v. Vitamina D
Ergotamină	Greață, vomă, convulsii, diminuarea lactației. Contraindicat
Eritromicină	O cantitate neînsemnată pătrunde în laptele matern
Esmolol	v. β-adrenoblocantele
Estrogenii	De a evita prescrierea; influențează lactația; vezi de asemenea contraceptivele orale
Etadolac	Producătorul recomandă evitarea prescrierii
Etambutol	Concentrația în lapte e foarte mică, pentru a produce acțiune negativă
Etamzilat	Cantități însemnate în laptele matern, dar informații despre acțiunea negativă lipsește
Etidronat	Informația lipsește
Etinilestradiol	v. Contraceptivele orale
Etoposid	v. Substanțele citotoxice
Etosuxemid	De a evita prescrierea – se crează concentrații neînsemnate în lapte; excitabilitate exprimată și dereglarea reflexului de sugere
Famciclovir	Informația lipsește
Famotidină	Concentrația în lapte e foarte mică, pentru a produce acțiune negativă

1	2
Felodipină	Se depistează în laptele matern
Fenciclidin	Hemoragii. Contraindicat
Fenilbutazonă	De a evita prescrierea – cantităţi neînsemnate în lapte
Fenindamină	v. Substanţele antihistaminice
Fenindionă	v. Anticoagulantele orale
Feniramină	v. Substanţele antihistaminice
Fenitoină	În cantităţi mici se elimină cu laptele. Methemoglobinemie. Cu precauţie
Fenobarbital	După posibilitate trebuie de evitat indicarea, posibil să dezvolte somnolenţă, se presupune dezvoltarea methemoglobinemiei la utilizarea prepararului dat şi fenitoinei
Fenofibrat	Contraindicat
Fenolftaleină	De a evita prescrierea; creşterea motilităţii gastrice, diaree şi posibil erupţii
Fenoprofen	Concentraţia în lapte e foarte mică, pentru a produce acţiune negativă
Fentanil	Producătorul recomandă evitarea prescrierii
Fentolamină	Informaţia lipseşte
Fexofenadină	Se recomandă limitarea utilizării
Filgrastim	Informaţia lipseşte – producătorul recomandă evitarea prescrierii
Flavoxat	Informaţia lipseşte
Flecainidă	Cantităţi însemnate în lapte, dar informaţia despre acţiunea negativă lipseşte
Flurbiprofen	Concentraţia în lapte e foarte mică, pentru a produce acţiune negativă
Flucitozină	Producătorul recomandă evitarea prescrierii
Fluconazol	Cantităţi însemnate în lapte – producătorul recomandă evitarea prescrierii
Fludarabină	v. Substanţele citotoxice
Flufenazină	v. Substanţele antipsihotice
Flunarazină	Se elimină cu laptele matern. Contraindicat
Flunitrazepam	v. Benzodiazepinele
Fluoxetină	Cantităţi însemnate în laptele matern – producătorul recomandă evitarea prescrierii

1	2
Flupentixol	v. Substanțele antipsihotice
Flurazepam	v. Benzodiazepinele
Fluticazon	v. Glucocorticoizii
Fluvastatină	Producătorul recomandă evitarea prescrierii
Fluvoxamină	Producătorul recomandă evitarea prescrierii
Fozinopril	Penetrează în laptele matern – producătorul recomandă evitarea prescrierii
Frusemidă	Concentrația în laptele matern e foarte mică, pentru a produce acțiune negativă
Gabapentin	Informația lipsește
Galofantrin	De a evita prescrierea
Ganciclovir	De a evita prescrierea
Gemcitabină	v. Substanțele citotoxice
Gemfibrozil	Informația lipsește
Gestoden	v. Contraceptivele orale
Gestrinon	Producătorul recomandă evitarea prescrierii
Ghiocin	Concentrația în lapte e foarte mică, pentru a avea acțiune negativă
Glibenclamidă	v. Derivații sulfonilureici
Gliclazidă	v. Derivații sulfonilureici
Gliquidonă	v. Derivații sulfonilureici
Glimepiridă	v. Derivații sulfonilureici
Glimidină	v. Derivații sulfonilureici
Glipizidă	v. Derivații sulfonilureici
Glucocorticoizi	Tratamentul de durată cu doze mari (mai mult de 10 g de progesteron zilnic) poate influența funcția glucocorticoizilor la nou-născut; e necesară supraveghere minuțioasă
Goserelină	Producătorul recomandă evitarea prescrierii
Granisetron	Informația lipsește
Grepafloxacină	Penetrează în lapte – producătorul recomandă evitarea prescrierii
Guanetidină	Se elimină cu laptele în cantități neînsemnate. Utilizarea în alimentația la sîn este posibilă.
Guanfacină	Se elimină cu laptele matern. Contraindicat

1	2
Haloperidol	v. Substanțele antipsihotice
Halotan	Penetrează în laptele matern
Heparină sodică	Utilizarea în alimentația la sân este posibilă
Heroină	Dezvoltarea dependenței la nou-născuți. Contraindicat
Hidralazină	Utilizarea în alimentația la sân este posibilă
Hidroclortiazidă	v. Tiazidele
Hidrocortison	Tratamentul îndelungat cu doze mari poate inhiba funcția suprarenalelor la sugari
Hidroxiclorochină	De a evita prescrierea – risc de acțiune toxică
Hidroxizină	Pătrunde în laptele matern
Hinagolidă	Diminuă lactația
Hinapril	Informația lipsește – producătorul recomandă evitarea prescrierii
Hormonul de creștere	v. Somatropina
Ibuprofen	Realizează concentrații prea mici în laptele matern ca să exercite acțiune nocivă. Se recomandă de evitat utilizarea (inclusiv local)
Idarubicină	v. Substanțele citotoxice
Idoxuridină	Posibil schimbarea gustului laptelui
Imipenem	Informația lipsește – producătorul recomandă evitarea prescrierii
Imipramină	Producătorii recomandă de evitat prescrierea
Indinavir	În HIV-infecție nu se recomandă alimentarea la sân
Indapamidă	Informația lipsește – producătorul recomandă evitarea prescrierii
Indometacină	Cantitatea în laptele matern e foarte mică pentru a produce acțiune negativă, însă e posibilă apariția convulsiilor la nou-născut; producătorul recomandă evitarea prescrierii
Insulină	Cantitatea în laptele matern e foarte mică pentru a produce acțiune negativă
Interferon	Informația lipsește – producătorul recomandă evitarea prescrierii
Iod 121	Risc de evoluție a cancerului glandei tiroide. Contraindicat
Iod 125	Inhibarea funcției glandei tiroide. Contraindicat

1	2
Iod radioactiv	E contraindicată alimentarea la sân în timpul administrării cu scop curativ; după utilizare cu scop diagnostic nu se recomandă alimentarea la sân timp de 24 ore
Iodurile	Trebuie întreruptă alimentarea la sân; risc de dezvoltare a hipotiroidismului sau gușă la copil; se cumulează în lapte
Iodură de potasiu	Se recomandă încetarea alimentației la sîn, pericol de dezvoltare a hipotiroidismului sau gușei la copil, se acumulează în laptele matern
Iodură de sodiu	Există riscul de dezvoltare a hipotiroidismului sau gușei la copil, se acumulează în laptele matern. Contraindicat
Irbesartan	Producătorul recomandă evitarea prescrierii
Irinotecan	v. Substanțele citotoxice
Isosorbid dinitrat	Contraindicat
Isosorbid mononitrat	Contraindicat
Isradipină	Contraindicat
Itraconazol	În cantități neînsemnate penetrează în laptele matern
Izoniazidă	Este necesară supravegherea copilului din cauza posibilei acțiuni nocive. În legătură cu riscul unei neuropatii, convulsii, se recomandă administrarea profilactică la mame și copil a piridoxinei
Izoprenalină	Nu pătrunde în laptele matern. Utilizarea în alimentația la sân este posibilă.
Izotretinoin	Sunt posibile efecte tumorale. Contraindicat
Ketoprofen	Realizează concentrații prea mici în laptele matern ca să exercite acțiune nocivă. Se recomandă de evitat utilizarea fără indicație
Ketorolac	De a evita prescrierea
Ketotifen	E posibil dezvoltarea somnolenței la sugar. Se recomandă de evitat utilizarea
Labetalol	v. β-adrenoblocantele
Lacidipină	Informația lipsește
Lamivudină	În HIV-infecție nu se recomandă alimentarea la sân
Lamotrigină	Informația lipsește
Lansoprazol	Informația lipsește

1	2
Latanoprost	Poate penetra în lapte – producătorul recomandă evitarea prescrierii
Lenograstină	Informaţia lipseşte
Lepirudină	Informaţia lipseşte
Lencardipină	Producătorul recomandă evitarea prescrierii
Levocabastină	Concentraţia în lapte e foarte mică, pentru a avea acţiune negativă
Levodopa	Informaţia lipseşte
Levofloxacină	Producătorul recomandă evitarea prescrierii
Levonorgestrel	v. Contraceptivele orale
Lidocaină	Cantitate neînsemnată în laptele matern. Contraindicat
Lignocaină	Cantitatea în lapte e foarte mică, pentru a avea acţiune negativă
Limeciclină	v. Tetraciclinele
Liotironină	Sunt posibile schimbări în rezultatele efectuate pentru cercetarea funcţiei glandei tiroide la copil
Lisurid	Posibil diminuă lactaţia
Litiu	Penetrează în lapte, dereglarea funcţiei SNC, dereglări cardiovasculare
Lizinopril	Informaţia lipseşte – producătorul recomandă administrarea cu prudenţă
Lofepramină	v. Antidepresivele triciclice
Lomefloxacină	De evitat prescrierea.
Loprazolam	v. Benzodiazepinele
Loratadină	Pătrunde în laptele matern. Contraindicat
Lorazepam	v. Benzodiazepinele
Lormetazepam	v. Benzodiazepinele
Losartan	Producătorul recomandă evitarea prescrierii
Lovastatină	Se elimină cu laptele matern, poate provoca efecte adverse grave la nou-născut. Contraindicat
Maprotilină	v. Antidepresivele triciclice (şi analogii lor)
Mebendazol	Informaţia lipseşte
Mebeverină	Concentraţia în lapte e foarte mică, pentru a produce acţiune negativă

1	2
Mecvitazină	v. Substanţele antihistaminice
Medicamentele citotoxice	Supresie imună şi neutropenie. Contraindicat
Medroxipro-gesteron	Doze mari inhibă lactaţia
Medroxipro-gesteron acetat	v. Progesteron
Meflochină	De a evita prescrierea – penetrează în laptele matern
Mefruzidă	v. Tiazidele
Meloxicam	Informaţia lipseşte – producătorul recomandă evitarea prescrierii
Meprobamat	De a evita prescrierea; concentraţia în lapte poate depăşi concentraţia plasmatică în sângele matern şi poate cauza somnolenţă la nou-născut
Meropinem	Producătorul recomandă evitarea prescrierii, dacă potenţialul de efect nu combate potenţialul de risc
Mesalazină	Posibil diaree şi eliminare neînsemnată în laptele matern
Mestranol	v. Contraceptivele orale
Metadon	La suspendarea bruscă – sindrom de suspendare a opioizilor. Contraindicat
Metamizol	Diminuarea funcţiei glandei tiroide, utilizarea propiltiouracilului ca substanţă alternativă. Contraindicat
Metildopa	Cantitatea în lapte e mică pentru a produce acţiune negativă
Metilfenidat	Informaţia lipseşte – producătorul recomandă evitarea prescrierii
Metilprednizolon	Terapia îndelungată cu doze mari poate inhiba funcţia suprarenalelor la sugar, este necesară o supraveghere strictă
Metoclopramidă	Deşi cantitatea în lapte e mică, trebuie de evitat administrarea fără necesitate
Metolazon	v. Tiazidele
Metoprolol	v. β-adrenoblocantele
Metotrexat	Diminuarea imunităţii. Contraindicat
Metotrimeprazină	v. Substanţele antipsihotice

1	2
Metronidazol	În laptele glandei mamare este prezent în aceeași concentrație, ca și în plazmă, de aceea sunt posibile cazuri mutagene și efecte cancerogene. Contraindicat
Mexiletină	Cantitatea în laptele matern e foarte mică, pentru a provoca acțiune negativă
Mianserină	v. Antidepresivele triciclice (și analogii lor)
Miconazol	Informația lipsește
Mifepristonă	Informația lipsește – producătorul recomandă întreruperea alimentației la sân timp de 14 zile după administrare
Minociclină	v. Tetraciclinele
Minoxidil	Cantități însemnate în laptele matern, dar nu sunt informații despre acțiunea negativă
Mixtură antitusivă ce conține ioduri	Trebuie de recomandat alte preparate, vezi iodidele
Mizolastină	v. Substanțele antipsihotice
Mizoprostol	Informația lipsește – producătorul recomandă evitarea prescrierii
Moclobemidă	Cantitatea în lapte e foarte mică, pentru a produce acțiune negativă, dar se recomandă evitarea prescrierii
Moexipril	Contraindicat.
Molgramostină	Informația lipsește – producătorul recomandă evitarea prescrierii (poate avea acțiune negativă asupra nou-născutului)
Montelukast	Se recomandă de evitat prescrierea fără necesitate
Moracizină	Penetrează în lapte – producătorul recomandă evitarea prescrierii
Morfina	În doze terapeutice sunt puține efecte adverse la sugar, în caz de supradozare cu narcotice a mamei e posibil sindromul de suspendare a nou-născutului, astfel se va întrerupe alimentarea la sân
Moxifloxacină	De evitat prescrierea.
Moxonidină	Penetrează în laptele matern – producătorul recomandă evitarea prescrierii
Nabumeton	Informația lipsește – producătorul recomandă evitarea prescrierii
Nadolol	v. β-adrenoblocantele

1	2
Nafarelină	Informaţia lipseşte
Naloxonă	Informaţia lipseşte
Naproxen	Concentraţia în laptele matern e prea mică ca să exercite acţiune nocivă. Se recomandă de evitat utilizarea
Naratriptan	Informaţia lipseşte – producătorul recomandă evitarea prescrierii
Nefazodonă	Informaţia lipseşte
Neostigmină	Cantitatea în lapte e foarte mică, pentru a avea acţiune negativă, e necesară supravegherea stării nou-născutului
Nevirapină	În HIV-infecţie nu se recomandă alimentarea la sân
Nicardipină	Producătorul recomandă evitarea prescrierii
Nicorandil	Informaţia lipseşte – producătorul recomandă evitarea prescrierii
Nicotină	De a evita prescrierea – penetrează în laptele matern
Nicumalon	v. Anticoagulantele orale
Nifedipină	Concentraţia în lapte e foarte mică, pentru a produce acţiune negativă, dar producătorul recomandă evitarea prescrierii
Nisoldipină	Producătorul recomandă evitarea prescrierii
Nistatină	Informaţia lipseşte, neînsemnat se absoarbe în tractul gastrointestinal
Nitrazepam	v. Benzodiazepinele
Nitrendipină	Contraindicat
Nitrofurantoină	Chiar şi cantităţi mici în laptele matern pot induce hemoliza eritrocitelor în insuficienţa de glucozo-6-fosfatdehidrogenazei
Nitroglicerină	Cu precauţie
Nitroprusiat de sodiu	Cantitate neînsemnată în laptele matern. Contraindicat
Nizatidină	Concentraţia în lapte e mică, pentru a avea acţiune negativă
Noretisteron	v. Contraceptivele orale
Norfloxacină	Se recomandă de evitat utilizarea
Norgestimat	v. Contraceptivele orale
Nortriptilină	v. Antidepresivele triciclice
Novobiocină	Hiperbilirubinemie. Cu precauţie

1	2
Octreotid	De a evita prescrierea
Ofloxacină	Producătorul recomandă evitarea prescrierii
Olanzapină	Informaţia lipseşte – producătorul recomandă evitarea prescrierii
Olsalazină	Producătorul recomandă evitarea prescrierii
Omeprazol	Informaţia lipseşte
Ondansetron	Informaţia lipseşte – producătorul recomandă evitarea prescrierii
Orfenadrină	Penetrează în lapte – producătorul recomandă evitarea prescrierii
Oxazepam	v. Benzodiazepinele
Oxibutinină	Penetrează în lapte – producătorul recomandă evitarea prescrierii
Oxipertină	v. Substanţele antipsihotice
Oxitetraciclină	v. Tetraciclinele
Oxitropiu	Informaţia lipseşte
Oxprenolol	v. β-adrenoblocantele
Pamidronat	Producătorul recomandă evitarea prescrierii
Pantoprazol	Informaţia lipseşte
Paroxetină	Producătorul recomandă evitarea prescrierii, dacă potenţialul de efect nu depăşeşte posibilul risc
Pefloxacină	De evitat prescrierea.
Penicilinele	Urme de preparat în laptele matern
Pentamidină	Producătorul recomandă evitarea prescrierii
Perfenazină	v. Substanţeţe antipsihotice
Pergolid	Posibil diminuarea lactaţiei
Periciazină	v. Substanţeţe antipsihotice
Perindopril	Contraindicat
Perindopril	Informaţia lipseşte – producătorul recomandă evitarea prescrierii
Pilocarpină	Informaţia lipseşte – producătorul recomandă evitarea prescrierii
Pimozidă	v. Substanţeţe antipsihotice
Pindolol	v. β-adrenoblocantele

1	2
Piperaciclină	v. Penicilinele
Piracetam	Producătorul recomandă evitarea prescrierii
Pirazinamidă	Concentrația în laptele matern e prea mică pentru a exercita acțiune nocivă. E posibil a fi administrată
Piridostigmină	Cantitatea în lapte e mică, pentru a produce acțiune negativă
Pirimetamină	Cantitatea însemnată în lapte – se recomandă evitarea prescrierii și a altor antagoniști de folați la nou-născuți
Piroxicam	Concentrația în lapte e mică, pentru a produce acțiune negativă
Pizotifen	Cantitatea în lapte e mică, pentru a produce acțiune negativă, se recomandă evitarea prescrierii
Politiazidă	v. Tiazidele
Poviodon-iodină	De a evita prescrierea; iodul se absoarbe din preparatele administrate intravaginal, se concentrează în laptele matern
Pravastatin	În cantități neînsemnate se excretă în laptele matern – producătorul recomandă evitarea prescrierii
Prazosină	Cantitatea în lapte e mică, pentru a produce acțiune negativă
Prednison	Terapia îndelungată cu doze mari poate inhiba funcția suprarenalelor la sugar, e necesară o supraveghere strictă. Cu precauție
Prednizolon	Terapia îndelungată cu doze mari poate inhiba funcția suprarenalelor la sugar, e necesară o supraveghere strictă
Primaxină	Informația lipsește – producătorul recomandă evitarea prescrierii
Primidonă	v. Fenobarbitalul
Probenicidă	Informația lipsește
Probucol	Pătrunde în laptle matern, provoacă efecte adverse grave la nou – născut. Contraindicat
Procainamida	Penetrează în lapte – producătorul recomandă evitarea prescrierii
Proclorperazină	v. Substanțele antipsihotice
Progesteron	Doze mari diminuă lactația, vezi deasemenea contraceptivele orale

1	2
Promazină	v. Substanțele antipsihotice
Prometazină	Se recomandă după posibilitate evitarea prescrierii.
Propafenonă	Informația lipsește, producătorul recomandă evitarea prescrierii
Propiltiouracil	Trebuie de supravegheat funcția glandei tiroide a copilului, deși cantitatea în laptele matern aproximativ e foarte mică, pentru a produce acțiune negativă; doze mari pot diminua funcția glandei tiroide
Propranolol	v. β-adrenoblocantele
Protriptilină	v. Antidepresivele triciclice
Prourochinază	Utilizarea în alimentația la sân este posibilă
Pseudoefedrină	Concentrația în laptele matern e foarte mică, pentru a produce acțiune negativă
Ramipril	Producătorul recomandă evitarea prescrierii
Ranitidină	Cantitatea însemnată în laptele matern, dar lipsește informația despre acțiunea negativă
Ranitidină bismut citrat	Se recomandă de evitat prescrierea
Reboxetină	Informația lipsește – producătorul recomandă evitarea prescrierii
Remediile antiinflamatoare nesteroidiene	v. Preparatele separate
Remifentanil	Informația lipsește
Reviparină sodică	Se determină în cantități neînsemnate în laptele matern. Utilizarea în alimentația la sân este posibilă.
Rezerpină	Se elimină cu laptele matern, provoaca cianoză, obstrucție nazală, rinoree, bronhoree, anorexie, stupoare, somnolență la nou-născut
Rifabutină	Informația lipsește
Rifampicină	Concentrația în laptele matern e prea mică pentru a exercita acțiune nocivă. E posibil a fi administrată
Rilmenidină	Contraindicat
Riluzol	Informația lipsește – producătorul recomandă evitarea prescrierii
Risperidonă	Informația lipsește – producătorul recomandă evitarea prescrierii

1	2
Ritonavir	În HIV-infecţie alimentarea la sân nu se recomandă
Rituxinab	De a evita prescrierea
Rivastigmină	Informaţia lipseşte – producătorul recomandă evitarea prescrierii
Salicilaţii	Acidoză metabolică, erupţii, în calitate de alternativă se recomandă acetaminofen. Contraindicat
Sărurile de aur	Erupţii, afecţiuni inflamatorii a rinichilor şi ficatului. Contraindicat
Sertindol	Informaţia lipseşte – producătorul recomandă evitarea prescrierii
Sertralină	Informaţia lipseşte
Simvastatină	Informaţia lipseşte – producătorul recomandă evitarea prescrierii
Somatropină	Informaţia lipseşte
Sotalol	v. β-adrenoblocantele
Spirapril	Contraindicat
Spironolactonă	Metabolitul activ canrenona se elimină cu laptele matern, în doza 100 mg – 144 ng/ml / 104 ng/ml1, L/P = 0,72, provoacă mastopatie. Contraindicat
Stavudină	În HIV-infecţie alimentarea la sân nu se recomandă
Streptodecază	Utilizarea în alimentaţia la sân este posibilă.
Substanţele antihistaminice	Se determină cantităţi însemnate în laptele matern la unele preparate; necătând la aceea, că informaţia despre acţiunea negativă lipseşte, unii producători recomandă evitarea prescrierii; la administrarea clemastinei se poate dezvolta somnolenţă la nou-născut.
Substanţele citotoxice	Trebuie întreruptă alimentarea la sân
Substanţele antipsihotice	Necătând la aceea că în laptele matern penetrează în cantităţi neînsemnate, sunt posibile reacţii adverse, în experienţe pe animale sau evidenţiat acţiunea lor asupra dezvoltării sistemului nervos, deaceea nu trebuie recomandate fără indicaţii adsolute; vezi de asemenea amisulpiridul, clorpromazina, clozapina, olanzapina, cvetiapina, risperidona, sertindolul, sulpinidul
Substanţele radiofarmaceutice (galiu)	Inhibarea măduvei osoase. Contraindicat
Sulfadiazină	v. Sulfamidele

1	2
Sulfadimetoxină	Există pericol de dezvoltare a icterului şi hemolizei eritrocitelor la nou-născuţi, îndeosebi în cazul insufucienţei glucozo-6-dehidrogenazei
Sulfadimidină	v. Sulfamidele
Sulfametaperasină	v. Sulfamidele
Sulfamidele	Risc neînsemnat de icter nuclear la nou-născut mai ales la administrarea sulfanilamidelor timp îndelungat şi hemoliza eritrocitelor, mai ales în insuficienţa glucozo-6-dehidrogenazei
Sulfanilamidele	Creşterea riscului de colorare a sclerelor, reacţii alergice, icterul nou-născutului. Cu precauţie
Sulfasalazină	Formează cantităţi neînsemnate în laptele matern, teoretic există riscul hemolizei eritrocitelor la sugar îndeosebi în caz de insuficienţa glucozo-6-dehidrogenaza
Sulfasalazină	Cantităţi neînsemnate în laptele matern (o singură comunicare despre discarzia sângelui, diaree şi erupţii); risc teoretic de hemoliză a eritrocitelor la copil, mai ales în insuficienţa glucozo-6-fosfatdehidrogenazei
Sulfat de magneziu	Provoacă slăbicine musculară, moleşeală, deprimarea respiraţiei, diaree la nou-născut
Sulfinpirazon	Informaţia lipseşte
Sulindac	Informaţia lipseşte
Sulpirid	Se recomandă evitarea prescrierii; cantitate însemnată în lapte; vezi: Substanţele antipsihotice
Sumatriptan	Penetrează în laptele matern după administrarea subcutanată – se recomandă întreruperea alimentaţiei la sân pe 24 ore după administrare
Tacrolimus	Pătrunde în laptele matern. Se recomandă de evitat utilizarea
Talazamid	v. Derivaţii sulfonilureici
Tamoxifen	Informaţia lipseşte – producătorul recomandă evitarea prescrierii
Tazaroten	Producătorul recomandă evitarea prescrierii
Teicoplamină	Informaţia lipseşte
Telmisartan	Se elimină cu laptele matern. Contraindicat

1	2
Temazepam	v. Benzodiazepinele
Tenecteplază	Utilizarea în alimentația la sân este posibilă
Tenoxicam	Informația lipsește
Teofilină	E posibilă creșterea excitabilității la nou-născut; se presupune că preparatele cu acțiune prolongată sunt mai puțin dăunătoare. Cu precauție
Terazosină	Informația lipsește
Terbinafină	Penetrează în lapte – producătorul recomandă evitarea prescrierii
Terbutalină	Concentrația în laptele matern e prea mică pentru a exercita acțiune nocivă. E posibil a fi administrată
Terfenadină	v. Substanțele antihistaminice
Tetraciclină	Se recomandă de evitat administrarea
Tetraciclinele	Risc teoretic de colorare a danturii. Contraindicat
Tiamină	În insuficiența marcată de tanină femeilor nu se recomandă să alimenteze la sân, deoarece metilglioxalul toxic se elimină cu laptele matern
Tiazidele	Concentrația în lapte e foarte mică, pentru a produce acțiune negativă, dozele mari pot diminua lactația
Ticlopidină	Contraindicat
Timolol	v. β-adrenoblocantele
Tinidazol	În laptele matern este prezent în aceeași concentrație ca și în plasma mamei, deaceea sunt posibile efecte mutagene și cancerogene. Contraindicat
Tinzaparină	Informația lipsește – producătorul recomandă evitarea prescrierii
Tioridazină	v. Substanțele antipsihotice
Tiroxină	Poate schimba rezultatele examenului funcției glandei tiroide la nou-născut
Tizanidină	Informația lipsește – producătorul recomandă administrarea numai dacă potențialul de efect e mai mare ca cel de risc
Tolbutamidă	Icter, hipoglicemie. Cu precauție

1	2
Tolcapon	Penetrează în lapte – producătorul recomandă evitarea prescrierii
Tolteridină	Informaţia lipseşte – producătorul recomandă evitarea prescrierii
Topiramat	Producătorul recomandă evitarea prescrierii
Topotecan	v. Substanţele citotoxice
Torasemid	Informaţia lipseşte
Tramadol	Cantitatea în lapte e mică, pentru a produce acţiune negativă, dar producătorul recomandă evitarea prescrierii
Trandolapril	Producătorul recomandă evitarea prescrierii
Trazodon	v. Antidepresivele triciclice
Tretionină	De a evita prescrierea
Triamcinolon	v. Glucocorticoizii
Triamteren	Se elimină cu laptele matern. Utilizarea în alimentaţia la sân este posibilă
Trifluperazină	v. Antipsihoticele
Trimeprazină	v. Substanţele antihistaminice
Trimetoprim	Penetrează în lapte – administrarea de scurtă durată nu are acţiune negativă asupra nou-născutului
Trimetrexat	Producătorul recomandă întreruperea alimentării la sân, nu se recomandă nici în HIV-infecţie
Trimipramină	v. Antidepresivele triciclice
Tropisetron	Informaţia lipseşte
Urochinază	Utilizarea în alimentaţia la sân este posibilă
Valaciclovir	Informaţia lipseşte; vezi: Aciclovirul
Valproaţii	Cantitatea în laptele matern e foarte mică, pentru a produce acţiune negativă
Valsatran	Producătorul recomandă evitarea prescrierii
Vancomicină	Penetrează în lapte – producătorul recomandă evitarea prescrierii
Venlafaxină	Informaţia lipseşte
Verapamil	Cantitatea în laptele matern e foarte mică, pentru a provoca acţiune negativă
Vigabatrin	Informaţia lipseşte – producătorul recomandă evitarea prescrierii

1	2
Viloxazină	v. Antidepresivele triciclice (şi analogii lor)
Vinorelbină	v. Substanţele citotoxice
Vitamina A	Risc teoretic de toxicitate pentru nou-născut la administrarea în doze mari mamei ce alăptează
Vitamina D (şi analogii ei)	De administrat cu prudenţă, dozele mari pot produce hipercalciemia la nou-născut
Warfarină	v. Anticoagulantele orale
Xipamidă	Se elimină cu laptele matern, inhibă lactaţia. Contraindicat
Zidovudină	Alăptarea în HIV- infecţie e contraindicată
Zolmitriptan	Informaţia lipseşte – producătorul recomandă evitarea prescrierii
Zolpidem	Cantităţi neînsemnate penetrează în laptele matern – producătorul recomandă evitarea prescrierii
Zopiclonă	Penetrează în lapte – producătorul recomandă evitarea prescrierii
Zuclopentixol	v. Substanţele antipsihotice

VII. PARTICULARITĂȚILE FARMACOTERAPIEI LA NOU-NĂSCUT ȘI COPIL

Absorbția preparatelor medicamentoase. La nou-născuți, îndeosebi la prematuri, secreția acidului clorhidric al sucului gastric este redusă, evacuarea stomacului de obicei este încetinită, iar normalizarea ei are loc către vîrsta de 6–8 luni. Intensitatea peristaltismului și, prin urmare, viteza tranzitului intestinal, de cele mai multe ori nu pot fi prezise. Doar la un număr mic de nou-născuți ea depinde de caracterul alimentației. Astfel, la copii de vîrste diferite, viteza și gradul de absorbție variază în limite largi. Spre exemplu, la copiii pînă la a 15-a zi are loc încetinirea absorbției fenitoinei, rifampicinei, ampicilinei, cefalexinei. Din contra, absorbția digoxinei și diazepamului nu depinde de vîrstă. Biodisponibilitatea preparatelor cu clearance-ul hepatic înalt (de ex., propranolol) la nou - născuți este mai mică în comparație cu copiii mai mari. Alături de factorii fiziologici, asupra absorbției influențează și diverse stări patologice. De exempu, în cazul diareei are loc dereglarea absorbției ampicilinei, în steatoree – a vitaminelor liposolubile. Absorbția preparatelor medicamentoase la administrarea lor intramusculară variază corespunzător circulației sangvine, neuniforme în diferite grupe de mușchi. Aceasta se determină mai ales la nou-născuți. Administrarea transdermală a preparatelor medicamentoase la nou-născuți necesită atenție deosebită, deoarece absorbția are loc mai intens. De exemplu, pentru utilizarea locală a glucocorticoizilor se selectează preparatul cu cea mai mică toxicitate. Acidul boric, care intră în componența multor pulberi, se poate absorbi transcutanat și provoca diaree, agrava evoluția unor boli ale pielii. Anilinele, care intră în componența vopselelor textile pentru lenjerie, pot fi absorbite chiar și prin pielea intactă a nou-născuților, provocînd methemoglobinemie.

Distribuția preparatelor medicamentoase. Deosebirile în distribuția preparatelor medicamentoase la copiii de diferite vîrste corelează cu volumul relativ de apă (fătul conține pînă la 95% apă, organismul copilului prematur – 86%, al nou-născutului la termen – 75%, iar la sfîrșitul primului an de viață apa constituie 65% din masa corpului), cu capacitatea de legare a preparatelor cu proteinele și receptorii tisulari, starea circulației sangvine, permeabilitatea barierelor histohematice (de exemplu, permeabilitatea barierei hematoencefalice este majorată pentru majoritatea preparatelor lipofile – analgezicele opiode, anestezicele generale și locale, remediile sedative și hipnotice). Astfel, morfina creează o concentrație mai înaltă în substanța cerebrală a nou-născutului, comparativ cu copiii de vîrstă mai mare. Acidoza, hipoxia și hipotermia la fel accelerează pătrunderea acestor substanțe medicamentoase în SNC, ceea ce limitează utilizarea acestor preparate în practica anesteziologică la nou-născuți, iar la copiii de la 6 luni la 1 an ele sunt administrate în doze mai mici. Acidoza (foarte frecventă la

copii), duce la majorarea asimilării preparatelor acide de către țesuturi și la micșorarea asimilării celor bazice, ca urmare a influențării pH-ului asupra ionizării electroliților slabi. Efectele toxice ale aspirinei sunt remarcate mai frecvent la copii decît la maturi, deoarece micșorarea pH-ului sangvin reduce gradul de ionizare al salicilaților, ceea ce majorează pătrunderea lor prin barierele tisulare.

La nou - născuți volumul lichidului extracelular constituie aproximativ 45% (la prematuri chiar 50%) din masa corporală, la copiii de 4 – 6 luni – 30%, pînă la un an – 25%; de asemenea schimbul ei zilnic este mai mare la sugari (56% din lichidul extracelular) comparativ cu cei maturi (doar 14%). Aceasta facilitează accelerarea atît a pătrunderii în lichidul extracelular a preparatelor medicamentoase hidrofile, cît și eliminarea lor. Cantitatea de lipide la nou-născuți este diminuată, ele constituie aproximativ 3% din greutatea corporală la prematuri, 12% la nou-născuții la termen, 30% la vîrsta de un an, la maturi – 18%. Deoarece distribuirea preparatelor medicamentoase între lichidul extracelular și depoul lipidic are loc în conformitate cu lipo- sau hidrofilitatea, aceste proprietăți ale preparatelor au un rol important în distribuția lor. Preparatele cu hidrofilitate înaltă și capacitate sporită de legare cu proteinele se vor distribui preponderent în lichidul extracelular, iar concentrația lor sangvină va fi redusă. În corespundere cu cele expuse, uneori este mai rațional de efectuat dozarea preparatelor medicamentoase (sulfanilamide, benzilpenicilină, amoxicilină) în raport cu lichidul extracelular, dar nu cu masa corporală. În deshidratare sau șoc are loc diminuarea conținutului de lichid extracelular și, prin urmare, majorarea concentrației preparatelor hidrosolubile în plasma sangvină, ceea ce sporește posibilitatea apariției reacțiilor adverse.

Legarea cu proteinele

La nou-născuți fracția medicamentului legată cu proteinele plasmatice este mai redusă decît la copiii de vîrstă mai mare. Aceasta este condiționată de:

1. cantitatea de proteine în plasma sangvină la nou-născuți este mai redusă;
2. în plasma sangvină a nou-născuților este prezentă proteina fetală, care cantitativ și calitativ diferă de albumina sangvină la adulți;
3. în prima săptămînă de viață la nou-născut se atestă sporirea lipolizei, ceea ce duce la creșterea nivelului de acizi grași liberi în serul sangvin, care reduc ponderea legării proteinelor plasmatice cu substanțele medicamentoase;
4. în timpul nașterii, la mamă, de asemenea are loc sporirea procesului de lipoliză cu creșterea nivelului de acizi grași liberi, ceea ce duce la creșterea fracției libere de remediu medicamentos în sînge. Ca rezultat, o cantitate mai mare de remediu medicamentos pătrunde în sîngele copilului, crescînd fracția liberă de preparat.

Remediile medicamentoase bazice în plasma sangvină se leagă cu glicoproteina acidă, cantitatea căreia în sîngele nou-născutului este mai mică decît la adult şi de aceea fracţia de substanţă medicamentoasă legată este mai mică.

Stabilizarea nivelului albuminelor, capacităţii de legare a lor, cantităţii generale de proteine are loc către sfîrşitul primului an de viaţă. Dereglarea procesului de legare cu proteinele se întîlneşte frecvent la copiii cu acidoză, uremie, sindrom nefrotic, în carenţa alimentară de proteine, de asemenea şi în intoxicări cu unele preparate medicamentoase.

În caz de hipoxie şi acidoză la nou-născuţi se deregleazǎ funcţia hepatică şi în consecinţă se reduce sinteza de albumine şi alte proteine. Concomitent creşte cantitatea de diverşi metaboliţi şi concentraţia de acizi graşi liberi în sîngele nou-născuţilor. Aceasta se explică prin: adsorbţia la nou-născuţi în condiţii de stres se reduce nu numai pentru substanţele medicamentoase, dar şi pentru metaboliţii endogeni (în special - bilirubina).

Substanţele medicamentoase nimerite în sânge se pot lega şi cu elementele figurate ale sîngelui, şi le pot modifica structura şi/sau funcţiile. La nou-născuţi în eritrocite este redusă activitatea enzimelor reparatoare, se conţine hemoglobină fetală care se oxidează uşor, ceea ce are o importanţă majoră. Diverse substanţe oxidante uşor duc la formarea methemoglobinei şi/sau hemoliză. Se cunosc astfel de date referitoare la derivaţii anilinei, naftalinei, dozelor crescute de vicasol ş.a.

La includerea (incluziunea) substanţelor medicamentoase în eritrocitele nou-născuţilor are importanţă structura stratului extern al membranei eritrocitare, care conţine fosfatidiletanolamină şi fosfatidilserină încărcate negativ (ce posedă sarcină negativă). Aceasta contribuie la respingerea substanţelor ambifile şi atragerea substanţelor cationice. Înseşi preparatele medicamentoase pot deregla la nou-născuţi legarea cu proteinele a unor substanţe endogene. Astfel, salicilaţii şi majoritatea sulfanilamidelor, fixîndu-se activ de proteinele plasmatice, substituie bilirubina. La majorarea nivelului bilirubinei libere în plasma sangvină apare icterul, bilirubina traversează lejer bariera hematoencefalică (îndeosebi pe fundal de acidoză, hipotermie şi hipoglicemie). În mod similar, legarea bilirubinei cu proteinele plasmei sangvine, este influenţată şi de către derivaţii hidrosolubili sintetici ai vitaminei K, utilizaţi frecvent pentru profilaxia hipoprotrombinemiei.

Fracţia liberă a substanţei medicamentoase se repartizează în organism în dependenţă de proprietăţile fizico-chimice şi solubilitatea substanţei în apă şi lipide. Cu cît sarcina moleculei este mai mică (este mai puţin polară), cu atît aceasta se dizolvă mai bine în lipide şi pătrunde în ţesuturi. Moleculele înalt-polarizate şi în special cele ionizate sunt puţin solubile în lipide şi rămîn în mediul apos al organismului: plasma sangvină şi lichidul extracelular. Avînd în vedere

că la nou-născuţi lichidul extracelular este mai mult decît la adult, substanţa polară se distribuie într-un volum mare de lichid, astfel concentraţia substanţei este mai mică. La acelaşi efect duce şi absorbţia lentă a substanţei din tractul gastrointestinal.

Dacă substanţa se dizolvă bine în lipide (este nepolară sau neionizată), atunci la copii de vîrstă şcolară şi adulţi trece uşor în ţesutul adipos subcutanat, unde se leagă cu proteinele muşchilor scheletici, cauzînd concentraţia redusă a substanţei în plasma sangvină şi ţesutul extracelular. La nou-născuţi şi sugari stratul de ţesut adipos subcutanat este mai redus, la fel şi muşchii scheletici, astfel substanţele medicamentoase liposolubile mai puţin se distribuie în ţesuturi şi ca rezultat sînt în concentraţie mare în plasma sangvină.

Cele menţionate mai sus se referă la indicele farmacocinetic – „volumul aparent de distribuţie". Volumul aparent de distribuţie este un volum ipotetic de lichid, în care substanţa medicamentoasă este distribuită uniform, avînd concentraţie egală cu cea plasmatică.

În dependenţă de proprietăţile fizico-chimice ale substanţelor medicamentoase şi de conţinutul de apă, lipide, proteine tisulare şi plasmatice, permeabilitatea barierelor hemato-tisulare la diferite etape de dezvoltare, volumul aparent de distribuţie al diferitor substanţe se modifică diferit, independent de vîrsta copilului (poate să se majoreze sau să se reducă).

În concluzie, putem afirma că diferite substanţe medicamentoase se distribuie în organism neuniform, în dependenţă de vîrstă. O importanţă majoră o are cantitatea redusă de lipide şi grosimea redusă a stratului de ţesut adipos subcutanat, îndeosebi la prematuri.

O atenţie deosebită trebuie acordată penetrării substanţelor medicamentoase prin bariera hemato-encefalică (BHE) în creier, care nu este cum se credea înainte, o structură neschimbată prin care uşor, pasiv trec substanţele liposolubile, dar este o membrană care funcţionează dinamic între patul sangvin şi creier. Aceasta secretă factori trofici speciali, care determină proprietăţile biochimice ale celulelor endoteliale ale capilarelor creierului, ce reprezintă elementele structurale de bază ale BHE. Cantitatea crescută de substanţe medicamentoase liposolubile care pătrund în lichidul cefalorahidian (LCR şi creierul nou-născuţilor se datorează prezenţei canalelor specializate în endoteliocitele capilarelor creierului şi în celulele epiteliale ale plexului vascular prin care pot trece substanţele medicamentoase din sînge în creier sau/şi LCR. Cînd are loc involuţia acestor canale (timpul exact) nu se cunoaşte, dar se presupune perioada ontogenezei precoce.

Se deosebesc cîteva tipuri de transport activ prin BHE:

1. Transport prin intermediul unor purtători speciali, sintetizaţi în endoteliocitele capilarelor creierului. Îndeosebi astfel de purtători sunt într-un număr mare pentru glucoză. Activitatea genei care reglează sinteza

acesteia este invers proporțională cu cantitatea de glucoză în mediul înconjurător. Purtători există și pentru diverși aminoacizi neutri și bazici. În caz de concentrație sporită a unui aminoacid în plasma sangvină, se dezvoltă concurența lui pentru legarea cu acești purtători. În consecință, se deregleează transportul altor aminoacizi în creier, predecesori ai serotoninei și catecolaminelor (adrenalina, noradrenalina) în rezultat se deregleează schimbul normal de substanțe la nivelul creierului, ceea ce influențează negativ asupra dezvoltării creierului copilului;

2. Transportul efectuat cu participarea receptorilor speciali, care pot, de exemplu, lega molecula peptidei (insulină, transferină) și împreună pătrund în celulă (prin pinocitoză și internalizare), după care prin exocitoză peptida este expulzată în spațiul interstițial al creierului;
3. Transport efectuat prin intermediul proteinelor plasmatice. Legarea cu proteinele plasmatice contribuie la transportul substanțelor în creier. La contactarea cu suprafața celulei endoteliale (a vaselor creierului) au loc modificări conformaționale ale substratului de legare a proteinei, ceea ce duce la desprinderea de la aceasta a acelei substanțe legate cu ea, care ulterior, prin difuzie pasivă sau transport activ, penetrează prin BHE în creier.

S-a constatat că penetrarea substanțelor medicamentoase în creier este mai sporită la nou-născuți, mai ales la cei care se află în condiții de hipoxie și acidoză. În aceste condiții crește brusc circulația sangvină la nivelul creierului, ceea ce favorizează dizolvarea substanțelor medicamentoase în lipide și pătrunderea lor în creier. În condiții de hipoxie se reduce formarea de energie necesară pentru menținerea funcției de barieră a endoteliocitelor capilarelor creierului.

Este cunoscut că infuzia soluțiilor hiperosmolare (sol. 20% sorbitol, sol. 8,4% hidrocarbonat de sodiu) sporește penetrabilitatea BHE la nou-născuți. Aceasta prezintă un pericol, deoarece poate duce la deshidratarea creierului copilului.

Despre penetrabilitatea pronunțată a BHE mărturisesc și observările despre o penetrare mai ușoară a dopaminei la administrarea intravenoasă în LCR, care are acțiune specifică asupra sintezei gonadotropinelor, în special a prolactinei.

Pătrunderea substanțelor medicamentoase în alte țesuturi poate fi atît pasivă, cît și activă. În țesuturile periferice, ca și în creier există diverse tipuri de receptori și locusuri de legare pentru substanțele endogene și substanțelor medicamentoase asemănătoare acestora după structură. Există receptori pentru vitamine, aminoacizi, catecolamine, substanțe endogene, encefaline (care provoacă acțiune analgezică asemănătoare analgezicelor opioide). Substanțele medicamentoase enumerate, interacționând cu acești receptori, se distribuie în organism neuniform, în dependență de localizarea preponderentă a receptorilor

respectivi. Substanțele care sînt absolut străine organismului (anestezicele generale), se distribuie relativ uniform în dependență de solubilitatea acestora în lipide, legarea cu proteinele tisulare, intensitatea irigării cu sînge. Poate exista concurența pentru legarea cu aceleași proteine. Astfel, chinidina deplasează glicozidele cardiace din legăturile cu proteinele, majorînd concentrația acestora în plasma sangvină și sporind dezvoltarea (apariția) efectelor centrale.

Concentrația substanței medicamentoase în plasma sangvină reflectă conținutul acesteia în țesuturi în regiunea structurilor ce reacționează la ea, și, respectiv, intensitatea efectului farmacologic. Cu cît este mai mare concentrația, cu atît efectul farmacologic este mai intens. În legătură cu aceasta este necesar de determinat viteza apariției concentrației maxime, valoarea ei, durata menținerii ei, timpul de înjumătățire. De timpul de înjumătățire depinde alegerea dozei de administrare, regimul de dozare și calea de administrare a medicamentului în organism.

Însă reducerea concentrației medicamentului în plasma sangvină este condiționată nu numai de penetrarea lui în țesuturi, dar și de eliminarea din organism.

Metabolismul. La nou-născuți reacțiile de oxidare și conjugare sunt mai pronunțate comparativ cu alte căi metabolice. Dereglarea procesului de glucuronare are loc la copiii cu concentrația micșorată a glucuroniltransferazei și UDP – dehidrogenazei acidului glucuronic. Astfel, cloramfenicolul, indicat în doze uzuale calculate în raport cu greutatea corporală, poate provoca efecte toxice pronunțate, legate de deficitul conjugării, insuficiența excreției renale și creșterea consecutivă a concentrației în plasma sangvină. Acidul nalidixic, salicilații și indometacina la fel provoacă dereglarea conjugării. Concomitent, viteza excreției paracetamolului la maturi și nou-născuți practic nu se deosebește, deoarece el este supus preponderent sulfonării. La nou-născuți (îndeosebi la prematuri), hidroxilarea oxidativă este încetinită, ceea ce determină diminuarea excreției fenobarbitalului, difeninei, lidocainei și diazepamului. Astfel, are loc reducerea $T_{1/2}$ a dizepamului odată cu vîrsta (38-120 ore la prematuri, 22-46 ore la nou-născuții la termen, 15-21 ore la copiii de 1-2 ani). Datorită acestor particularități ale farmacocineticii diazepamului, la nou-născuții, mamele cărora l-au primit nemijlocit înaintea nașterii, se determină o acumulare pronunțată a preparatului și a metaboliților lui. Intensitatea proceselor metabolice, legate de hidroliza esterică, la nou-născuți este la fel micșorată, deoarece activitatea esterazelor depinde de vîrstă. Prin aceasta se explică deprimarea respirației și apariția bradicardiei la nou-născuții, la mamele cărora pentru analgezia nașterii s-a utilizat anestezia locală.

Alături de particularitățile fiziologice ale metabolismului, determinate de vîrstă, viteza biotransformării preparatelor medicamentoase este influențată și

de alți factori. Administrarea de durată a unor preparate medicamentoase poate majora (induce) activitatea enzimelor hepatice. Astfel, fenobarbitalul este utilizat pentru majorarea activității glucuroniltransferazei la copiii cu hiperbilirubinemie neonatală. Este dovedit că administrarea fenobarbitalului parturientelor, de asemenea nou-născuților imediat după naștere, reduce frecvența dezvoltării hiperbilirubinemiei în perioada neonatală tardivă, accelerează excreția diazepamului și a metaboliților lui, a salicilaților.

Un șir de maladii și stări patologice acționează asupra metabolismului preparatelor medicamentoase și, respectiv, modifică gradul de exprimare a efectelor farmacodinamice și chiar le schimbă, ceea ce face dificilă farmacoterapia rațională la nou-născuți. Perioada de semiexcreție a majorității preparatele medicamentoase crește în vîrsta copilăriei precoce, ceea ce necesită diminuare dozelor preparatelor sau majorarea intervalelor dintre prize. Majorarea maximă a $T_{½}$ este remarcată la prematuri, dar odată cu înaintarea în vîrstă are loc micșorarea lui, constituind după 1-2 luni 50% din valoarea acestui indice la maturi.

Excreția. Funcția excretorie la nou-născuți nu este dezvoltată suficient (valoarea indicelui filtrării glomerulare raportată la o unitate de suprafață constituie 30-40% din aceeași valoare la maturi, iar secreția tubulară – 17%). Nivelul filtrării glomerulare, specific maturilor, este atins după cîteva luni de la naștere, iar a funcției secretorii – ceva mai tîrziu.

Imaturitatea funcțională a tubilor proximali și a ansei Henli este compensată parțial prin absorbția majorată a natriului în porțiunile distale ale nefronului. Există legătură între excreția electroliților și reglarea hormonală postnatală a acestui proces. Cauza densității urinare reduse la nou-născuți o constituie sensibilitatea micșorată a receptorilor pentru hormonul antidiuretic. Concentrația înaltă a aldosteronului și reninei în serul nou-născuților servește ca mecanism compensator pentru reducerea sensibilității receptorilor pentru acești hormoni. La efectuarea terapiei infuzionale și la administrarea diureticelor este necesar de ținut cont de particularitățile excreției apei și electroliților în perioada neonatală. Administrarea electroliților, mai ales a hidrocarbonatului de sodiu, la nou-născuți trebuie să fie limitată, deoarece excreția sodiului este micșorată. Se recomandă de evitat administrarea natriului în primele 3 zile de viață, iar administrarea potasiului este admisibilă doar în cazul unei diureze adecvate. În legătură cu tendința pentru retenția apei și electroliților, este indicată administrarea diureticelor la nou-născuți, îndeosebi în cazul terapiei infuzionale. Însă imaturitatea sistemelor renale de transport și acumularea insuficientă a substanțelor în țesutul renal cer majorarea dozelor tiazidelor comparativ cu maturii. Aceasta nu se referă la furosemid și alte preparate care acționează asupra ansei Henli, deoarece efectul nu este legat de acumularea preparatului în celulele tubilor. Concomitent, este necesar de ținut cont și de faptul că la nou-născuți, datorită filtrării și secreției tu-

bulare diminuate, perioda de semiexcreție a furosemidului este majorată comparativ cu maturii de 8 ori și costituie 4-9 ore (la maturi – 30-70 min). Variabilitatea gradului de maturizare a funcției renale constituie cauza deosebirilor în cinetica multor antibiotice la nou-născuții la termen și prematuri.

Procesele eliminării substanțelor medicamentoase la nou-născuți sînt instabile, se deregleazǎ ușor în patologia sistemului cardiovascular, organelor sistemului respirator, funcției ficatului, rinichilor. În același timp, în secția de reanimare se administrează mai multe substanțe medicamentoase concomitent care concurează între ele pentru legarea cu proteinele plasmatice și tisulare, pentru interacțiunea cu sistemele enzimatice care participă în procesele de biotransformare și excreția substanțelor medicamentoase. În rezultat, farmacocinetica fiecărei substanțe medicamentoase administrate se poate modifica esențial în condițiile enumerate mai sus ș. a.

Foarte periculoase în astfel de situații sînt substanțele medicamentoase cu spectru terapeutic îngust, dozele cărora sînt foarte apropiate de cele toxice (letale). Astfel de substanțe medicamentoase sînt: teofilina, cofeina, fenobarbitalul, difenina, aminoglicozidele, levomicetina, digoxina, strofantina, administrarea (indicarea) cărora necesită monitorizarea permanentă și strictă a concentrației lor în plasma sangvină.

VIII. ADMINISTRAREA MEDICAMENTELOR ÎN DEPENDENȚĂ DE TIMPUL ALIMENTĂRII (MESELOR). INTERACȚIUNEA MEDICAMENTELOR CU ALIMENTE, BĂUTURI, FITOPREPARATE ȘI COMPONENTELE FUMULUI DE TUTUN

Efectul terapeutic optim al remediilor medicamentoase depinde de mai mulți factori, printre care prescrierea argumentată, timpul de administrare (cronobiologie) a medicamentului, caracterul alimentației, starea bolnavului, prezența la el a pasiunii față de fumat, alcool, cafea. Caracterul alimentației poate manifesta o influență semnificativă asupra farmacocineticii, farmacodinamiei, precum și asupra proprietăților toxice posibile ale medicamentului. Hrana, componentele ei pot modifica atît farmacocinetica, cât și farmacodinamia medicamentelor. La administrarea enterală a medicamentelor interacțiunea lor cu componentele hranei se realizează îndeosebi la nivelul procesului de absorbție. Poate avea loc încetinirea, intensificarea și dereglarea absorbției medicamentelor în TGI (tab. 17).

Tabelul 17

Influența hranei asupra absorbției unor medicamente din TGI

Intensifică	Diminuează	Deregleză	Nu influențează
Amitriptilin	Digoxină	Ampicilină	Metronidazol
Propranolol	Diclofenac	Digoxină	Nitrazepam
Hidralazină	Preparatele potasiului	Doxiciclină	Prednisolon
Grizeofulvină	Paracetamol	Ibuprofen	Teofilină
Hidroclortiazid	Sulfamide	Izoniazid	Clorpropamid
Fenitoină	Fenobarbital	Acid acetilsalicilic	
Carbamazepină	Furosemid	Canamicină	
Neodicumarină	Chinidină	Cloramfenicol	
Diazepam	Cimetidină	Lincomicină clorhidrat	
Spironolacton		Rifampicină	
Nitrofurantoin		Tetracicline	
Furazolidon		Clorambucil	
Clorochin		Ciclogerină	

Solubilitatea substanțelor medicamentoase depinde de pH-ul sucurilor digestive, deoarece sub influența alimentelor se modifică esențial valoarea pH-ului mediilor TGI. La absorbția medicamentelor o importanță semnificativă are timpul meselor și caracterul hranei ingerate. Prescrierea argumentată a medicamentelor, ținând cont de timpul de luare a mesei și respectarea de către bolnav a indicațiilor medicului, contribuie la majorarea esențială a eficacității tratamen-

tului medicamentos şi reducerea posibilelor consecinţe negative. E necesar de conştientizat că majoritatea substanţelor medicamentoase influenţează absorbţia componentelor nutritive, interacţionând direct cu ele, sau cu sucul gastric şi intestinal, modificând în aşa fel posibilităţile de absorbţie ale TGI, ce este deosebit de important în condiţiile terapiei îndelungate (tab. 17). Totodată, alimentele, componentele acestora şi starea (fiziologică şi mai ales patologică) funcţională (motorie şi secretorie) a organelor digestive influenţează esenţial procesul de absorbţie a medicamentelor şi farmacodinamia lor ulterioară (tab. 18).

Tabelul 18

Acţiunea componenţilor alimentari şi sucurilor digestive asupra procesului de absorbţie a medicamentelor şi farmacodinamiei lor

Medicamentul	Componentul alimentelor şi sucurilor digestive	Rezultatele şi concluziile
1	2	3
Antibiotice	Modifică flora bacteriană intestinală şi inhibă sinteza vitaminei K	Intensifică efectele anticoagulantelor şi contribuie la hemoragii
Antibiotice: polimixină, neomicină, nistatină	Formează cu bila complexe greu solubile	Se administrează cu 30 minute până la mese
Clorură de calciu, gluconat de calciu şi alte preparate de Ca^{++}	Formează complexe greu solubile cu acidul acetic, carbonic, oxalic şi acizii graşi	Se elimină cu masele fecale. Astfel de preparate se indică cu 40 minute până la mese
Colestiramină	Leagă acizii biliari	Deregleazǎ absorbţia intestinală a vitaminelor liposolubile (A, D, E, K)
Difenină (fenitoina)	Inhibă activitatea conjugazei intestinale	Deregleazǎ asimilarea acidului folic din intestin şi provoacă anemie
Grizeofulvină	Lipidele alimentare	Determină nivelul plasmatic al antibioticului
Glicozide cardiace şi alte medicamente	În alimentaţie, substanţele ce deregleazǎ absorbţia sau intensifică motilitatea TGI	Biodisponibilitatea şi eficacitatea scad substanţial

1	2	3
Glicozide cardiace	Alimentele bogate în clorură de sodiu	Scad eficacitatea. De respectat dieta, limitarea utilizării clorurii de sodiu, se recomandă legume, fructe și preparate de potasiu
Hipnotice, hipotensive, antianginoase,	Etanolul (alcoolul etilic)	Modifică absorbția și metabolismul preparatelor
antihistaminice, antibacteriene, anticoagulante, fenotiazine, insulină	Alimentele bogate în glucide	Scăderea eficacității hormonului. Respectarea dietei, limitarea glucidelor în rația alimentară
Inhibitorii MAO, ce inhibă catabolismul catecolaminelor din motivul reducerii activității MAO intestinale și hepatice	Alimentele din produse bogate în tiramină*	Tiramina – predecesorul aminelor biogene, ce intensifică efectul vasoconstrictor și hipertensiv al acestor compuși; dezvoltarea crizelor hipertensive. Excluderea produselor bogate în tiramină din rația alimentară*
Levodopă, alfa-metildopă, 5-fluoruracil	Aminoacizii alimentari	Concurența pentru același mecanism transportor. Administrarea preparatelor în orele nelegate de alimentație
Levodopă, fosfestrol	Enzimele mucoasei gastrice	Transformă în dopamină; în estrogeni. Se administrează în orele nelegate de alimentație
Levodopă	Vitamina B_6 și produsele ce conțin vitamina B_6 (gramineele, carnea, peștele, drojdiile)	Nu se indică simultan. Efectul levodopei se reduce. În organism vitamina B_6 în urma fosforilării se transformă în piridoxalfosfat și participă la metabolismul aminoacizilor și transformarea levodopei în dopamină
Neomicină, paraaminosalicilatul de sodiu, colchicina	Deregleză absorbția acidului folic și fierului	Contribuie la anemii

1	2	3
Neodicumarină, fenilină	Varză, spanac, tomate, mazăre verde, sparanghel (conţine vitamina K)	Interacţiune de tip antagonist şi scăderea activităţii anticoagulantelor orale
Substanţele cu masă moleculară mare: grizeofulvină, nitrofurantoină, spironolactonă	Prezenţa sucului gastric contribuie la solubilitatea lor	Intens se absorb în timpul alimentaţiei
Sulfanilamidele, grizeofulvină, fenitoină, carbomazepină, ketoconazol, flumebendazol	Alimentele ce conţin lipide sau stimulatorii secreţiei biliare	Se absorb repede
Tetraciclină, ergocalciferol	Calciul din lapte	Brusc (cu 20%) scade absorbţia şi proprietăţile lor curative. Nu se recomandă de a administra tetraciclina cu lapte şi produsele lactate
Vitamine, hormoni etc.	Bila	Emulgarea grăsimilor şi astfel contribuie la absorbţia vitaminelor liposolubile, hormonilor şi altor substanţe

* - *produsele alimentare cu conţinut înalt de histamină şi tiramină, se recomandă a fi excluse din dietă la administrarea următoarelor medicamente: IMAO, izoniazidă (rimifon), procarbazină (natulan), amfetamină şi derivaţii ei.*

Produsele alimentare cu conţinut înalt de histamină: caşcavalurile (mai ales cel elveţian), mezelurile, peştele (mai ales speciile exotice), sosurile şi condimentele (mai ales exotice).

Produsele alimentare cu conţinut înalt de tiramină: caşcavalurile (mai ales elveţian, emental, camamber, ciader, rokfor, bri), caşcavalurile fermentative (iaurt şi produsele acide), carnea, peştele, deşeurile de abator (ficat de vită sau găină), sosurile picante, scrumbie în sos picant, icrele, conservele din carne şi peşte, citricele, bobii, curmale, banane, avocado, poamă, coacăza (neagră, roşie), ananaşi, vin roşu (quianti), heres, riesling, bere, cafea, ciocolată.

Aşadar, administrarea concomitentă a alimentelor şi medicamentelor influenţează esenţial absorbţia ultimelor. Viteza de absorbţie a medicamentelor şi conţinutul lor în plasmă depinde de:

- modificarea pH-ului, funcţiei motorii şi secretorii a TGI;
- nivelul adsorbţiei directe a medicamentelor de substanţele alimentare sau formarea compuşilor complecşi chelatofori, ce reţin mecanic propulsarea alimentelor din stomac în intestin;
- influenţa alimentelor asupra intensităţii circulaţiei sangvine în organele interne;
- stimularea secreţiei biliare;
- inducţia sau inhibiţia enzimelor, ce participă în procesele de detoxicare;
- interacţiunea directă a medicamentelor cu componenţii alimentari, sucurile digestive şi enzimele;
- micşorarea mărimii pH-ului conţinutului gastric de către sucurile şi băuturile (ce au gust acru), folosite cu scopul de a atenua gustul neplăcut al medicamentelor, facilitarea procesului de administrare a formelor medicamentoase solide în practica pediatrică.

Influenţa alimentelor şi băuturilor asupra farmacocineticii, farmacodinamiei şi toxicităţii medicamentelor

Despre faptul că unele din cele mai obişnuite produse alimentare şi vitamine în asociere cu medicamentele pot provoca modificări ale farmacodinamiei acestora şi nu mai puţine daune, multora dintre consumatorii de rând nu le este cunoscut. Interacţiunile farmacodinamice ale medicamentelor cu hrana pot fi directe şi indirecte (tab. 19).

Interacţiune directă la nivelul moleculelor-ţintă specifice are loc în tratamentul cu anticoagulante indirecte, acţiunea cărora constă în inhibiţia producerii vitaminei K, şi folosirea legumelor ce conţin cantităţi mari de această vitamină (de exemplu: varză, ridiche, spanac, salată, sparanghel). În consecinţă eficacitatea anticoagulantelor indirecte se micşorează.

Exemplu de interacţiune la nivelul sistemelor de mediatori transportori poate servi administrarea antidepresantelor – inhibitori ai MAO, concomitent cu produsele ce conţin tiramină (caşcaval, sos de soia, carne afumată, ficat de găină, varză murată, banane, avocado, stafide, bere etc.) şi contribuie la eliminarea din terminaţiunile nervoase simpatice a noradrenalinei, care se cumulează în ele din cauza inactivării MAO, ceea ce poate provoca apariţia crizei hipertensive.

Interacţiunea indirectă ce se desfăşoară, de exemplu, la utilizarea produselor ce conţin cantităţi mari de NaCl (salamuri, şuncă, conserve de carne şi peşte,

peşte sărat şi afumat) şi substanţele antihipertensive contribuie la micşorarea eficacităţii ultimelor. Produsele ce conţin potasiu (de ex.: fructele uscate, caise, banane, portocale) pot contribui la apariţia hiperkaliemiei la utilizarea spironolactonei, IECA, antagoniştilor receptorilor angiotenzinici.

Tabelul 19

Influenţa alimentelor şi băuturilor asupra activităţii şi toxicităţii medicamentelor

Produse	Medicamente
Laptele şi produsele lactate	Reduc absorbţia antibioticelor ca tetraciclinele (metaciclina, doxiciclina etc.) şi chinolonelor (ciprofloxacina, lomefloxacina etc.). de asemenea ele influenţează preparatele fierului şi antifungice - fluconazol. La asocierea cu majoritatea antidepresantelor provoacă (criz) acces hipertensiv.
Cafea (uneori ceai şi băuturi gazoase cu cafeină - cola)	Intensifică acţiunea teofilinei (dilatarea bronşilor) şi insulinei, provocînd efectul supradozării lor în dozele obişnuite. Diminuează acţiunea antibioticelor şirului penicilinic şi eritromicinei. Inhibă asimilarea fierului din preparatele respective. Diminuează efectul haloperidolului şi altor remedii antipsihotice.
Fructe sau sucurile acide, apa gazată, vinul şi siropurile, marinadele, mâncăruri cu oţet	Diminuează acţiunea antibioticelor penicilinei şi eritromicinei.
Brânza de vaci, caşcavalul, avocado, bananele, vin, icre, ciocolată, cafea, peşte, ficat, stafide, prunele roşii, mezeluri, conserve, produse din soia, spanac, roşii, extract de drojdii.	La asocierea cu multe antidepresante şi preparatul antiulceros – cimetidina pot provoca crize hipertensive grave.

E surprinzător faptul că pe primul loc în lista produselor care prezintă un mare pericol în această privinţă, se află sucul de grapefruit. Acesta creşte gradul de asimilare a medicamentelor în organism şi contribuie la supradozarea lor. Sucul de grapefruit poate provoca supradozarea medicamentelor utilizate în trata-

mentul afecţiunilor cardiace şi hipertensiunii arteriale, antibioticelor, hormonilor şi multor-multor alte preparate, sporind esenţial absorbţia acestora din intestin. Aşa, flavonoizii sucului de grapefruit inhibă izoenzima citocrom P-450 3A4. Un pahar de acest suc micşorează clearance-ul nifidepinei de 2 ori, ceea ce poate contribui la o hipotensiune arterială pronunţată şi tahicardie.

Bananele nu sunt recomandate celor ce suferă de afecţiuni cardiace. Excitarea nervoasă şi iritarea gastrică pot fi consecinţe ale administrării unor antibiotice sau a comprimatelor pentru combaterea durerilor gastrice în asociere cu cafeaua sau cola. Persoanele ce suferă de afecţiuni cardiace, cărora li s-au prescris antiagregante ca coumadin, folosind din necunoaştere doze mari de vitamina E, ce posedă aceleaşi proprietăţi, pot avea hemoragii pronunţate.

Greaţa şi voma sunt simptomele cele mai frecvente ale acţiunii locale a medicamentelor asupra stomacului. Aceste simptome se intensifică în stare de ebrietate. Acţiunea nedorită a medicamentelor asupra stomacului este atenuată la administrarea lor în timpul mesei, îndeosebi la folosirea laptelui ce constituie un protector.

Rareori greaţa şi voma constituie un rezultat al acţiunii centrale (antitumoralele, morfina). Medicamentele ce posedă acţiune antivomitivă trebuie administrate în afara mesei. Evident, efectul protector al alimentelor nu se manifestă în caz de supradozare a medicamentelor (digitalice, colchicină, rezerpină).

În caz de utilizare a acidului acetilsalicilic, preparatelor antiinflamatoare nesteroidiene, corticosteroizilor, pot evalua microhematurii în regiunea TGI. Aceste medicamente trebuie administrate cu apă în cantităţi mari (două pahare), utilizate în asociere cu alimentele, ce permit reducerea duratei de contact a medicamentului cu mucoasa gastrică. Tratamentul cu diuretice, corticosteroizi, litiu, antiinflamatoare nesteroidiene, pirazolone, parbenoxol, remedii cardiotonice trebuie de efectuat sub controlul conţinutului electroliţilor (Na^+, K^+).

Influenţa băuturilor asupra farmacocineticii, activităţii şi toxicităţii medicamentelor

Apa contribuie la propulsarea rapidă a medicamentelor în duoden, intensifică descompunerea formei galenice şi dizolvarea principiului activ.

Administrarea orală a medicamentelor trebuie însoţită cu folosirea lichidelor în cantităţi suficiente (apei). Durata aflării formei galenice în esofag trebuie să fie nu mai mult de 5 secunde la administrarea a 60 ml de apă. Aflarea îndelungată a preparatului în esofag modifică farmacocinetica lui şi contribuie la apariţia ulceraţiilor locale (potasiu, fier, doxiciclină, lincomicină, antiinflamatoarele nesteroidiene, naftidrofuril, teofilină).

Laptele. Prezenţa cazeinatului de calciu în lapte împiedică absorbţia principiului activ în urma formării chelaţilor. Din aceste considerente, la prescrierea

antibioticelor e necesar de a preveni pacienţii că acestea nu se recomandă de a le asocia cu produse lactate. Ca^{++} , care se conţine în ele, leagă o mare parte a medicamentului, în rezultat acesta trece prin tractul gastrointestinal complet, neabsorbîndu-se.

Antibioticele, unele preparate de conflict, în mare parte nu permit de a fi asociate nu numai cu produse lactate, dar şi cu cele acide: fructe, sucuri, lichide gazoase, vin sec şi diverse feluri de mîncare preparate cu oţet. Antidepresivele nu sunt compatibile cu alcoolul, în special vinul roşu; produsele lactate, caşcavaluri, carnea de vită, peşte, crenvurşti. La utilizarea antidepresivelor cu aceste produse alimentare apare riscul accesului hipertensiv.

În acelaşi timp prezenţa lipidelor contribuie la dizolvarea mai rapidă a medicamentelor liposolubile, dar încetinesc dizolvarea substanţelor cu un coeficient înalt, de raport ulei-apă.

Medicamentele, destinate sugarilor, deseori se amestecă cu lapte în sticluţa cu biberon. Această practică este incorectă din cauza administrării incomplete copilului a volumului prevăzut şi adsorbţiei principiului activ al medicamentului pe biberon sau pereţii sticluţei.

Un pericol esenţial, dar încă puţin studiat, constă în modificarea posibilă a principiului activ. De exemplu, biodisponibilitatea penicilinei V şi cefalexinei la administrare cu lapte scade. Iar absorbţia ampicilinei şi eritromicinei nu se modifică. Atingerea concentraţiei maxime a teofilinei în plasmă la administrarea cu lapte brusc e încetinită.

Laptele, datorită pH-ului relativ înalt, poate îmbunătăţi suportarea medicamentelor cu acţiune iritativă asupra mucoasei gastrice. În acelaş timp la administrare cu lapte există pericolul de dezvoltare precoce a membranei protectoare a medicamentelor, locul acţiunii cărora este în intestin (bisacodil, sărurile de calciu).

Cafea, ceai. În cafea se conţine aproximativ 60 mg de cafeină la 100 ml de cafea, în ceai – 50 mg de cafeină la 100 ml de ceai. Ceaiul conţine tanine ce formează în organism cu medicamentele care conţin azot (papaverină, codeină, eufilină, glicozide cardiotonice ş. a.) compuşi neasimilaţi de organism. Din aceste motive cel mai bine este de a utiliza medicamentele cu apă fiartă caldă. Cafeina modifică absorbţia principiului activ a unor medicamente din contul majorării solubilităţii lui (ergotamină), mărirea acidităţii sucului gastric.

Neurolepticele clorpromazina şi haloperidolul, amestecându-se cu cafea sau ceai, pot precipita, în legătură cu ce se modifică esenţial intensivitatea absorbţiei acestor medicamente. Cafeaua contribuie la eliminarea rapidă a medicamentelor cu urină, măreşte picul concentraţiei plasmatice a teofilinei şi reţine catabolismul ultimei în ficat.

Cafeina posedă proprietăţi excitante, potenţează activitatea unor analgezice (acidul acetilsalicilic, paracetamol). Idrocilamidul reprezintă inhibitorul en-

zimatic al metabolismului cafeinei în ficat. Utilizarea cafeinei în asociere cu idrocilamid duce la complicații neuropsihice grave – excitație, insomnie, delir. Complicații analogice, dar mai puțin grave, sunt descrise în cazurile de utilizare a asociației cafeină – cimetidină, cafeină – contraceptive orale. La asocierea derivaților xantinici cu IMAO la unii bolnavi apare cefalee și mărirea presiunii arteriale.

Alcoolul. Alcoolul poate iniția cu substanțele medicamentoase interacțiuni farmacocinetice și farmacodinamice. Interacțiunea medicamentelor cu alcoolul are câteva niveluri și provoacă reacții adverse grave. La nivelul absorbției dozele mari de alcool provoacă spasmul pilorului și încetinesc evacuarea conținutului gastric. În rezultat scade viteza absorbției și biodisponibilitatea multor medicamente (diazepam, penicilină, vitamine). Pentru unele medicamente biodisponibilitatea crește pe contul îmbunătățirii solubilității sau intensificării debitului în sânge (trinitrin și unele benzodiazepine). Iritarea stomacului și intestinului, determinată de utilizarea alcoolului, poate accelera absorbția substanțelor ce se absorb, de obicei, slab (aminoglicozidele).

La nivelul distribuției alcoolul nu se leagă cu proteinele plasmatice și de aceea e capabil de a modifica tipul fixării proteinelor plasmatice pe medicamente. Ca consecință a micșorării conținutului albuminei plasmatice în sânge la bolnavi cu alcoolism cronic, se poate mări volumul de distribuție a unor medicamente, care se fixează normal pe aceste proteine. Alcoolul modifică permeabilitatea membranelor și nu contribuie la dizolvarea principiului activ, îndeosebi în SNC (diazepam, levodopa, pentobarbital). În cazul administrării alcoolului împreună cu benzodiazepinele și tranchilizantele apar dereglări psihice.

Alcoolul influențează mai semnificativ asupra nivelului metabolismului medicamentelor, unde influența lui diferă la administrarea unimomentană și îndelungată. E posibilă atât modificarea metabolismului alcoolului sub influența substanțelor medicamentoase, cât și influența medicamentelor asupra metabolismului alcoolului. Alcoolul administrat în organism se metabolizează aproape complet, supunându-se oxidării și acetilării. În procesul de oxidare participă alcooldehidrogenaza, cofactorul căreia este NAD (nicotinamiddinucleotid), catalaza și sistemul MEOS (sistemul microsomal de etanoloxidare), cu ajutorul căruia se metabolizează de la 10% până la 20% de alcool administrat. În afară de aceasta, în metabolismul alcoolului, precum și a multor altor medicamente, participă citocromul P450, oxigenul și NADHP.

Alcoolul poate exercita acțiune inhibitoric asupra sistemului MEOS după principiul legăturii concurente cu citocromul P_{450}, care participă în metabolismul unor medicamente, cum sunt barbituricele (fenobarbital, pentobarbital), antivitamina K (warfarina), tolbutamida, meprobamatul, carbamazepina, fenitoina, propoxifenul. În rezultatul blocării de către alcool a citocromului P_{450} concentrația

plasmatică a acestor medicamente crește, se mărește perioada lor de înjumătățire, ce contribuie la intensificarea acțiunii lor farmacologice, precum și a celei toxice. Sunt descrise cazuri letale după administrarea propoxifenului pe fundalul alcoolului, care a potențat efectul depresor respirator al acestui analgezic.

Influența alcoolului asupra metabolismului medicamentelor este neunivocă.

Administrare de o singură dată (unimomentană) a alcoolului provoacă micșorarea vitezei de inactivare a diverselor medicamente în ficat prin inhibiția nespecifică a izoenzimei citocrom P450 și majorarea efectelor lor. La astfel de preparate, mai întâi de toate, pot fi atribuite remediile medicamentoase ce inhibă (deprimă) SNC (analgezicele opioide, antidepresantele triciclice, blocantele H_1-histaminoreceptorilor, benzodiazepinele, barbituricele, fenotiazinele). La administrarea concomitentă a alcoolului și amitriptilinei pot evolua dereglări extrapiramidale. La rândul său, preparatele cu influență asupra SNC, intensifică acțiunea alcoolului. Alcoolul de asemenea majorează efectul antidiabeticelor orale și anticoagulantelor indirecte. Alcoolul potențează acțiunea hipotensivă a clonidinei, nifedipinei, β-adrenoblocantelor, nitraților. La asocierea acestor preparate (îndeosebi a clonidinei) cu alcoolul e posibil dezvoltarea colapsului. Alcoolul potențează de asemenea acțiunea antiagregantă a acidului acetilsalicilic, ticlopidinei, clopidogrelului, ceea ce poate provoca complicații hemoragice.

Administrarea repetată a alcoolului (alcoolism cronic) contribuie la inversarea inducției enzimatice cu accelerarea metabolismului barbituricelor, remediilor antiepileptice (fenitoina, carbamazepina), meprobamatului, warfarinei, tolbutamidei.

Administrarea îndelungată a alcoolului determină adaptarea organismului și mărirea conținutului de citocrom P_{450} intramicrosomal (are loc inducția izoenzimei P_{450} 2E1), care participă atât în catabolismul alcoolului, cât și în metabolismul medicamentelor. În ficat are loc majorarea activității enzimelor oxidative, participante la biotransformarea medicamentelor. Are loc micșorarea concentrației substanțelor medicamentoase în sânge (warfarinei, androgenilor, anabolicelor, fenitoinei). Eficacitatea acestora se micșorează, ceea ce necesită majorarea dozelor lor. Prin inducția izoenzimei citocrom P_{450} 2E1 se explică intensificarea acțiunii hepatotoxice a paracetamolului pe fondal de utilizare cronică a alcoolului, deoarece crește formarea metabolitului hepatotoxic- N-acetilbenzochinoniminei.

În cazurile folosirii β-blocantelor la bolnavi cu alcoolism se formează metaboliți modificați ai medicamentelor. Eficacitatea β-blocantelor la alcoolici e diminuată. Alcoolul se include în procesele de acetilare, cu ajutorul cărora evoluează biotransformarea multor medicamente. Mărirea conținutului de compuși acetați în sângele bolnavilor cu alcoolism cronic contribuie la intensificarea acetilării diverselor medicamente, totodată la persoanele cu sistem lent de inactivare

genetic determinat, acest proces decurge mult mai repede. Aceste persoane devin inactivatori rapizi. Un mecanism asemănător stă la baza accentuării hepatotoxicității izoniazidei la persoanele cu alcoolism, la care, în baza acetilării intensificate a izoniazidei, se formează mulți metaboliți hepatotoxici.

Foarte periculoasă este asocierea băuturilor alcoolice cu analgezicul paracetamol, folosit deseori pentru înlăturarea cefaleei post-alcoolice (mahmureală). Apariția insuficienței hepatocelulare (uneori letală) în urma administrării paracetamolului la bolnavi cu alcoolism cronic este legată de accelerarea formării metaboliților înalt toxici ai paracetamolului. La persoanele sănătoase metaboliții paracetamolului rapid se inactivează în urma legării cu glutation. La pacienții cu alcoolism procesul de conjugare a metaboliților cu glutation este brusc scăzut.

Administrarea unică a alcoolului reține secreția hormonului antidiuretic și crește eliminarea medicamentelor prin rinichi. În alcoolism cronic poate avea loc reținerea eliminării medicamentelor.

Astfel, alcoolul, modificând farmacocinetica sau activitatea medicamentelor, este factorul care contribuie la apariția reacțiilor adverse a acestora. În același timp medicamentul poate modifica farmacocinetica alcoolului. Multe medicamente (de exemplu: metronidazol, cefalosporinele, furazolidon, cloramfenicol, grizeofulvina, clotrimazol, ketokonazol), posedă efect asemănător antabusului (inhibă activitatea acetaldehiddehidrogenazei). Administrarea a astfel de preparate este însoțită la alcoolici de sindromul acetaldehidei cu cefalee, palpitație, greață și poate contribui la dereglări grave ale ritmului cardiac și micșorarea PA, hiperemia feței, senzația de căldură etc. În farmacoterapia cu medicamentele enumerate e necesar de a preveni pacientul despre inadmisibilitatea administrării băuturilor și formelor medicamentoase ce conțin alcool pe parcursul perioadei de tratament și următoarele 3 zile după terminarea lui. În baza desfășurării acestui sindrom, provocat de disulfiram (teturam), se bazează una din metodele de tratare a alcoolismului. În prezența leziunilor alcoolice ale ficatului se dereglează biotransformarea barbituricelor, benzodiazepinelor, izoniazidei, furasemidului, propranololului, ampicilinei. În consecință crește perioada de înjumătățire și acțiunea clinică a lor. Astfel de preparate trebuie administrate foarte atent sau de a le substitui cu substanțe medicamentoase, eliminarea cărora se realizează prin rinichi. Așadar, medicamentele și alcoolul sunt incompatibile.

Deseori apare întrebarea: ce să folosim la început – medicamentele sau produsele alimentare. Cu regret, indicațiile medicului referitor la consecutivitatea administrării medicamentelor și alimentelor, ca regulă, nu se memorizează.

Principiul general indică: majoritatea medicamentelor este mai bine de administrat pe nemâncate. Se știe că medicamentele se absorb mai repede pe nemâncate și mai lent – după masă. Pe nemâncate – nu neapărat dimineața cu 20-40 minute înainte de dejun. Stomacul se consideră „gol" dacă după ultima

masă au trecut 3,5 – 4 ore. Aceasta este starea optimă – în stomac se conține o cantitate mică de acid clorhidric, ceea ce protejează medicamentul de distrugere. Medicamentele nestabile în mediu acid și care nu irită mucoasa TGI, e rațional de prescris pe nemâncate sau înainte de masă, când mediul gastric se apropie de cel neutru.Pe nemâncate se administrează și decocturile și infuziile erbacee. Pentru o mai bună dizolvare a medicamentului în stomac și, respectiv, pentru un folos maxim, e recomandabil de a lua masa nu mai devreme de jumătate de oră după administrarea acestora. Această regulă e important să fie respectată în cazul mai multor preparate, în special cu drotaverină (no-spa) (dacă acesta va fi administrat imediat după mese, el va contribui la relaxarea musculaturii netede și va încetini procesul de digestie), preparatele de calciu – gluconat și glicerofosfat de calciu (fiind legate cu acizii grași calciul devine insolubil) și altele.

Totodată există o listă destul de mare de preparate care dimpotrivă nu se recomandă a fi administrate pe nemâncate. Există și preparate, nu prea multe, care acționează bine în ambele cazuri (până și după mese). Până la mese – înseamnă cu 15-30-40 minute înainte de mâncare, și nicidecum mai devreme. E altă situație când medicamentele sunt prescrise pentru ameliorarea procesului digestiv, acestea vor fi administrate în timpul mesei (festal, panzinorm). Dacă medicamentul este prescris după mese, atunci pentru obținerea unui efect terapeutic mai favorabil e necesar de îngăduit nu mai puțin de 2 ore. Imediat după mese pot fi administrate în special așa medicamente, cum sunt acidul acetilsalicilic, butadiona, voltaren, care deseori irită mucoasa gastrică și intestinală. Preparatele cu efect hipnotic necesită a fi folosite cu 30 minute înainte de somn. Nu au timpul lor de administrare numai medicamentele administrate sublingval.

Când în instrucțiune nu este indicat timpul de administrare a medicamentului – înseamnă că acesta poate fi primit pe stomacul gol (cu 30 minute până la mese). Orice deviere de la această regulă trebuie să fie fixată în instrucțiune. Dacă totuși apar unele îndoieli, consultați medicul care va prescris medicamentul. Nerespectarea regulilor de utilizare a medicamentelor, în cele mai bune cazuri, contribuie la reducerea eficacității lor. Mai rău când aceasta scade semnificativ, așa cum se întâmplă la administrarea medicamentului în timpul sau imediat după mese. În aceste cazuri se modifică viteza de absorbție a lor în sânge. Unele medicamente pot să se descompună (ex. acidul acetilsalicilic în acid salicilic și acetic). Mediul acid al stomacului poate neutraliza așa antibiotice ca eritromicina și ampicilina, glicozidele cardiotonice.

Prescrierea corectă a medicamentelor, respectarea dietei corespunzătoare cu luarea în considerare a timpului de administrare a preparatului contribuie la sporirea eficacității medicamentului și evitarea acțiunii adverse (nedorite) ce se observă uneori, lipsa totală a ei sau un efect deosebit de exprimat a preparatului farmacologic. Mai jos sunt indicate particularitățile de administrare a unor medicamente ce se abat de la regula generală (tabelul 20, 21).

Tabelul 20

Prescrierea remediilor medicamentoase în dependență de timpul alimentării

Preparatul	Timpul alimentației
1	2
Acebutolol	Indiferent de luarea mesei
Acefen	Până la mese
Acenocumarol	Indiferent de luarea mesei
Acetazolamid	Indiferent de luarea mesei
Acetilcisteină	După mese
Aciclovir	Indiferent de luarea mesei
Acid acetilsalicilic	După mese
Acid aminocapronic	În timpul mesei sau după masă
Acid aminosalicilic	După mese
Acid ascorbic	După mese
Acid cromoglicic	Cu 15 min pînă la mese
Acid etacrinic	În timpul mesei
Acid folic	După mese
Acid glutaminic	Cu 15-20 min până la mese, în cazul fenomenelor dispeptice – în timpul sau după masă
Acid lipoic	După mese
Acid mefenamic	După mese sau în timpul mesei
Acid nicotinic	În timpul sau după mese
Acidin-pepsină	În timpul sau după mese
Acipimox	După mese
Acrivastină	Cu o oră pînă la mese sau cu 2 ore după
Actonel	Cu 30 minute până la mese sau peste 2 ore după mese
Adelfan	După mese
Adonis-brom	După mese
Adonizid	Până la mese; în cazul fenomenelor dispeptice – după mese
Aeron	Până la mese
Aerovit	În timpul mesei
Aevit	După mese
Ajmalină	Până la mese sau indiferent de luarea mesei
Alapinină	Cu 30 min pînă la mese
Albendazol	În timpul mesei sau după masă
Alfuzosină	Indiferent de luarea mesei
Alka-prim	În timpul mesei
Allopurinol	În timpul mesei sau după masă
Almagel	Până la mese
Alocol	Peste 20-30 min după mese

1	2
Alteplaza	Intravenos
Alumag	Peste 1-2 ore după mese
Amantadină	În timpul mesei sau după masă
Ambrohexal	După mese
Ambroxol	În timpul mesei
Amedin	După mese
Amfotericina B	Până la mese
Amidopirin	După mese
Amilorid (moduretic)	Până la mese
Aminalon	Până la mese
Aminazin	După mese
Aminofilină	Pe stomacul gol
Amiodaronă	Indiferent de luarea mesei
Amitriptilin	Indifirent de luarea mesei
Amizil	După mese
Amlodipină	Indiferent de luarea mesei
Amoniu clorură	După mese
Amoxicilin+Acid clavulanic	Indiferent de luarea mesei
Amoxicilină	Indiferent de luarea mesei
Ampicilin	Cu 30-40 min pînă la mese sau cu 2 ore după mese
Analgină	După mese
Anapirin	După mese
Anaprilin	Cu 15-20 min înaintea mesei
Anavenol	După mese
Andecalin	Până la mese
Andipal	După mese
Anestezină	Până la mese
Anhidridă arsenică	După mese
Antacidele	Peste 1,5 ore după mese
Antipirina	După mese
Apilac	Cu 30 min înaintea mesei
Apresin	După mese
Aprofen	După mese
Arahiden	În timpul mesei
Arbidol	Pînă la mese
Argatroban	Intravenos
Arpenal	După mese
Ascofen	După mese
Ascorutin	După mese
Asfen	După mese
Asnitin	După mese

1	2
Asparcam	După mese
Astemizol	Cu o oră pînă la mese sau cu 2 ore după
Atenolol	În timpul mesei sau după mese, alimentele nu influențează absorbția
Atorvastatină	Indiferent de luarea mesei
Atromidin	După mese
Atropină sulfat	Cu 30-40 min înaintea mesei sau peste o oră după mese
Auranofin	În timpul mesei sau după masă
Avelox	Indiferent de alimentație
Azafen	După mese
Azametoniu bromură	Parenteral
Azatioprină	Indiferent de luarea mesei
Azitromicină(caps., susp.)	Cu o oră pînă la mese sau cu 2 ore după mese
Azitromicină(tabl.)	Indiferent de luarea mesei
Baclofen	În timpul mesei sau cu lapte
Bactrim	În timpul mesei
Baralgin	După mese
Barbamil	Cu 30 min înainte de somn
Barbital-natriu (medinal)	După mese. Cu 30 min înaintea somnului
Belataminal	După mese
Beloid	Cu 30 min înaintea mesei
Benazepril	Indiferent de luarea mesei
Benemicin	După mese
Benfotiamin	Peste 30 min după mese
Benidipină	Indiferent de luarea mesei
Benzobamil	Până la mese
Benzodixin	După mese
Benzohexoniu	Cu 15-30 min înaintea mesei
Benzonal	După mese
Bepasc	După mese
Betametazonă	Indiferent de luarea mesei
Betaxolol	Indiferent de luarea mesei
Bezafibrat	Indiferent de luarea mesei
Biguanidele	În timpul mesei
Bisacodil	Înaintea mesei
Biscumacetat de etil	Indiferent de luarea mesei
Biseptol	După mese
Bisoprolol	Pînă la mese
Bretiliu tosilat	Intravenos

1	2
Brinaldix	Până la mese
Bromcamfora	După mese
Bromcriptin	În timpul mesei
Bromizoval	Cu 30 min înainte de culcare
Bromură de sodiu	Imediat după mese
Brufen	Dimineața înaintea dejunului, pe parcursul zilei după mese
Budesonid	Pînă la mese
Bumetanid	În timpul sau după mese
Butadion	În timpul sau după mese
Butamirat	Pînă la mese
Calciiodin	După mese
Calciu acetat	După mese
Calciu bromură	După mese
Calciu carbonat	În timpul mesei sau după masă
Calciu clorid	După mese
Calciu clorură	După mese sau în timpul mesei
Calciu gluconat	Până la mese
Calciu iodură	După mese
Calciu lactat	Până la mese
Calciu orotat	Cu o oră până la mese
Calciu pangamat	După mese
Calciu pantotenat	După mese
Calimin	Indiferent de luarea mesei
Camfoniu	Indiferent de luarea mesei
Camfora	După mese
Candesartan	Indiferent de luarea mesei
Captopril	Până la mese cu o oră, alimentele reduc absorbția cu 30-55%
Carbamazepin (Tegretol)	În timpul mesei
Carbidin	După mese
Carbocisteină	După mese
Carbocromen	După mese
Cardiovalen	Până la mese
Carvedilol	Indiferent de luarea mesei
Ceai coliretic	Înaintea mesei
Cefaclor	Până la mese
Cefadroxil	Indiferent de luarea mesei
Cefexim	Cu o oră pînă la mese sau cu 2 ore după
Cefuroxim	În timpul mesei sau după masă
Cefuroxim axetil	În timpul mesei

1	2
Cefuroxim (tabl.)	Indiferent de luarea mesei
Celecoxib	Indiferent de luarea mesei
Celiprolol	Indiferent de luarea mesei
Cerebrolecitină	Până la mese
Cerucal	Până la mese
Cetamifen	Peste 15 min după mese
Cetirizină	Cu o oră pînă la mese sau cu 2 ore după
Chelatrin	După mese
Cheliverin	După mese
Chinapril	Indiferent de luarea mesei
Chinidină sulfat	Cu 30 min înaintea mesei
Ciamid	După mese
Ciclodol	În timpul sau după mese
Ciclofosfamid	Indiferent de luarea mesei
Ciclometiazid	Preferabil dimineața până la mese
Cicloserin	Nemijlocit până la mese
Ciclosporin	Indiferent de luarea mesei
Cicvalon	Peste 30 min după mese
Cilazapril	Indiferent de luarea mesei
Cimetidin	În timpul mesei
Cimetidină	Indiferent de luarea mesei
Cimetidină (tagomet)	În timpul mesei
Ciprofibrat	Indiferent de luarea mesei
Ciprofloxacină	Cu o oră pînă la mese sau cu 2 ore după
Ciproheptadină	Cu o oră pînă la mese sau cu 2 ore după
Claritromicină	Cu o oră pînă la mese sau cu 2 ore după
Clemastină	Cu o oră pînă la mese sau cu 2 ore după
Clindamicină	Indiferent de luarea mesei
Clofibrat	În timpul sau după mese
Clonidină	Indiferent de luarea mesei
Clopamidă	După mese
Clopidogrel	Indiferent de luarea mesei
Cloracizin	După mese
Cloracon	În timpul sau după mese
Cloralhidrat	Cu 15 min până la somn
Clorambucil	Indiferent de luarea mesei
Cloramfenicol	Indiferent de luarea mesei
Clorhicină	Indiferent de luarea mesei
Clorochină	În timpul mesei sau după mese
Cloropiramină	În timpul mesei
Clorprotixen (truxal)	După mese
Clortalidon	Pînă la mese

1	2
Cobamamid	Maturii indiferent de luarea mesei, copiii – cu 30 min până la mese
Codeina	Cu o oră până la mese sau cu 2 ore după mese
Cofeina	După mese
Colecin	Până la mese
Colenzim	Până la mese
Colestipol	În timpul sau după mese
Colină clorid	Până la mese
Complamin	După mese
Corazol	După mese
Corbela	Până la somn
Cordiamin	Până la mese
Corglicon	Parenteral
Corontin	După mese
Cortizon	În timpul mesei sau după
Corvalol	Până la mese
Corvaton	După mese
Cuprenil	Până la mese
Curantil	Cu o oră până la mese
Cvateron	După mese
Cvercetin	După mese
Dalteparina natrică	Parenteral
Damilen maleinat	După mese
Dapson	În timpul mesei sau după masă
Decamevit	După mese
Defedrin	Indiferent de luarea mesei
Depresin	După mese
Dexametazon	În timpul sau după mese
Dextrometorfan	Cu o oră pînă la mese sau cu 2 ore după
Dezloratadin	Indiferent de luarea mesei
Dezopimon	În timpul mesei
Diafein	După mese
Diazepam	Până la mese, în cazul fenomenelor dispeptice-după mese
Diazolin	După mese
Diazoxid	Parenteral
Dibazol	Cu 2 ore până la mese sau 2 ore după mese
Dicloxacilină	Pînă la mese
Dietilstilbestrol	După mese
Difenhidramină	După mese
Difenin	În timpul sau după mese
Difezil	Până la mese

1	2
Digitoxină	Indiferent de luarea mesei
Dihidroergotoxin	Cu 20-30 min până la mese, în cazul suportării dificile – după mese
Dihidrotahisterol	După mese
Diiodtirozin	După mese
Dilminal	În timpul mesei
Dimedrol	După mese
Dimenhidrat	Pînă la mese
Dimetinden	Pînă la mese
Dimetpramid	Până la mese
Dinezin	După mese
Dipiridamol	Cu o oră pînă la mese
Diprazin	După mese
Diprofen	După mese
Diprofilin	După mese sau pînă la mese
Ditiazanin	În timpul sau după mese
Dizopiramidă	Indiferent de luarea mesei
Dobutamin	Parenteral
Domperidon	Pînă la mese
Donalgin	Indiferent de luarea mesei
Dopamină	Parenteral
Doxazosină	Pînă la mese
Doxiciclină clorhidrat	În timpul sau după mese cu un pahar de lapte sau apă. Alimentele reduc reacțiile adverse
Doxilamină	Cu o oră pînă la mese sau cu 2 ore după
Duflunizal	În timpul mesei sau după masă
Ebastatin	Indiferent de luarea mesei
Efedrină hidroclorură	Indiferent de luarea mesei
Efegatran	Intravenos
Elenium	După mese
Enalapril	Indiferent de luarea mesei
Encainidă	Indiferent de luarea mesei
Enoxaparină natrică	Parenteral
Enteroseptol	După mese
Epinefrină	Parenteral
Eprosartan	Indiferent de luarea mesei
Eptifibatid	Intravenos
Ericiclină	Peste 30-40 min după mese
Erinita	Cu o oră până la mese
Eritromicină	Cu 1-1,5 ore până la mese fără a mastica pastila. Sucul de grapefruit reduce frecvența reacțiilor adverse.
Escuzan (esflazid)	Până la mese

1	2
Esențiale H	În timpul mesei
Esmolol	Parenteral
Etacizină	Indiferent de luarea mesei
Etambutol	Indiferent de luarea mesei sau după mese. Alimentele micşorează reacţiile adverse.
Etilmorfină	Cu o oră pînă la mese sau cu 2 ore după
Etionamidă	După mese
Etodolac	În timpul mesei sau după masă
Extract de rodiolă	Cu 15-20 min până la mese
Extract lichid de eleuterococ	Cu 30 min până la mese
Extract lichid de leuzee	Până la mese
Ezomeprazol	Indiferent de luarea mesei
Falicor	După mese
Fali-lepsin	Dimineaţa înainte de sculare şi seara
Famciclovir	Indiferent de luarea mesei, cu un pahar de apă, fără a fi masticat
Famotidină	Indiferent de luarea mesei
Faringosept	Peste 15-30 minute după mese (apoi pe parcursul a 3 ore se va evita primirea alimentelor sau a apei)
Felodipină	Indiferent de luarea mesei
Fenacetin	După mese
Fenalgin	După mese
Fenamin	După masă (în prima jumătate a zilei)
Fenasal	Pe nemâncate sau pe noapte
Fenazepam	Ca hipnotic cu 20-30 min până la somn
Fencarol	După mese
Fenibut	Până la mese
Fenilefrină	Indiferent de luarea mesei
Fenilin	După mese
Fenindionă	Indiferent de luarea mesei
Fenitoină	În timpul mesei sau după mese
Fenobarbital	Cu 30 min până la somn
Fenofibrat	Pînă sau în timpul mesei
Fenolftaleină	După mese
Fenoxibenzamină	Indiferent de luarea mesei
Fenoximetil-penicilină	Cu 30-60 min până la mese sau peste 1-2 ore după mese
Fenspirid	Pînă la mese
Fentolamină	După mese
Fepranon	Cu 30-60 min până la mese
Feramid	După mese

1	2
Ferocal	După mese
Feroceron	După mese
Fervex	După mese
Festal	Nemijlocit până la mese sau în timpul mesei
Fexofenadină	Cu o oră pînă la mese sau cu 2 ore după
Fier restabilit	În timpul sau imediat după mese
Finlepsin	După mese
Fitoferolactol	După mese
Flagil	În timpul mesei
Flamin	Până la mese
Flucloxacilină	Pînă la masă
Fluconazol	Indiferent de luarea mesei
Flurbiprofen	În timpul mesei sau după
Fluvastatină	Indiferent de luarea mesei
Fondaparinux natriu	Parenteral
Fosfaden	Indiferent de luarea mesei
Fosfotiamin	După mese
Fosinopril	Indiferent de luarea mesei
Frenolon	După mese
Ftivazid	Până la mese sau după mese
Ftoracizin	După mese
Ftorfenazin (moditen, mirenil)	După mese
Furadonin	Până la mese sau în timpul mesei
Furagin	În timpul sau după mese
Furosemid (Lazix)	De dorit dimineața până la mese sau după mese. Alimentele încetinesc şi reduc absorbția
Furozolidon	Până la mese sau în timpul mesei
Fuzidin natriu	Peste o oră după mese
Galascorbin	După mese
Galidor	După mese
Ganciclovir	În timpul mesei sau după masă
Gangleron	Până la mese
Gemfibrozil	Cu 30 min înainte de mese
Glaucină	Pînă la mese
Glicerofosfat de fier	După mese
Gliciramină	Pînă la mese
Glicozide cardiace (preparate de degețel, ruscuță, lăcrămioară, oleandru)	Până la mese; în cazul fenomenelor dispeptice – după mese
Glivenol	În timpul sau după mese

1	2
Gluconat de calciu	Până la masă
Gluconat de fier	După mese
Gludantan	După mese
Glutamevit	Peste 15-30 min după dejun și prînz
Grizeofulvina	În timpul sau după mese
Grunamicin	cu 1,5-2 ore până la mese;
Guanetidină	Indiferent de luarea mesei
Guanfacină	Indiferent de luarea mesei
Gvaifenezină	După mese
Haloperidol	Peste 30 min după mese
Hemostimulin	În timpul mesei
Hendevit	După mese
Heparina natrică	Parenteral
Hexametilentetramin	Pe nemâncate sau cu 30 min până la mese
Hexametoniu benzosulfonat	Pînă la mese
Hexamidin	După mese
Hexavit	După mese
Hidralazin	În timpul mesei sau după mese
Hidrocarbonat de natriu	0,5-1g până la mese, în doze mai mari de 2 g după mese
Hidroclortiazid (ezidrex)	Până la mese sau indiferent de mese. Alimentele majorează absorbția
Hidroxiclorochină	În timpul mesei sau după masă
Hidroxid de aluminiu	Indiferent de luarea mesei
Hidroxizină	În timpul mesei
Hindarin	Până la mese, în cazul fenomenelor dispeptice – după mese
Hipotiazid	Preferabil dimineața până la mese
Hiruloc(Bivalirudin)	Intravenos
Hormonii glucocorticoizi (cortizon, prednizon etc.)	În timpul sau după mese
Ibuprofen	După masă sau în timpul mesei
Imipramină	Indiferent de luarea mesei
Imizin	După mese
Incazan	Indiferent de luarea mesei
Indapamidă	Pînă la mese
Indinavir	Pînă la masă, cu un pahar de apă, cafea, ceai, lapte. Alimentele bogate în lipide și proteine reduc viteza absorbției

1	2
Indometacină	În timpul sau îndată după luarea mesei
Infuzie de rizom de rădăcină de valeriană	Peste 30 min după mese
Infuzie din iarbă de talpă gîştii	Cu o oră până la mese
Infuzie, tinctură de pelin	Cu 15-30 minute până la mese
Infuzie, tinctură de sunătoare	Până la mese
Infuzie, tinctură şi extract lichid de păpuşoi	Până la mese
Infuzie, tinctură, decoct de fierea pământului	Cu 15-30 minute până la mese
INHA –17	După mese
Inozie –F	Până la mese
Insulina	Cu 15 min până la mese
Intercordin	Până la sau după masă (în dependenţă de toleranţă)
Iod	După mese în lapte
Iodid de natriu	După mese
Iohimbină-şpighel	În timpul mesei
Irbesartan	Pînă sau după mese
Isradipină	Indiferent de luarea mesei
Itraconazol	În timpul mesei sau după masă. Se administrează preparatul fără a-l mastica. Sucul de grapefruit poate reduce concentraţia itraconazolului în ser
Izafenin	După masă înainte de culcare sau dimineaţa şi seara
Izolanid	După mese
Izoniazid	Indiferent de luarea mesei, dar nu pe nemâncate Alimentele micşorează absorbţia
Izoprenalină	Indiferent de luarea mesei
Izoptin	Până la mese
Izosorbid dinitrat	Cu o oră pînă la mese sau 2 ore după mese
Izosorbid mononitrat	Cu o oră pînă la mese sau 2 ore după mese
Josamicină	Cu o oră pînă la mese sau cu 2 ore după
Kaliu clorură	În timpul mesei
Kaliu iodură	După mese
Ketokonazol	În timpul mesei sau după masă
Ketoprofen	În timpul mesei sau după masă
Ketorolac	În timpul mesei sau după masă
Ketotifen	În timpul mesei
Labetolol	În timpul mesei
Lacidipină	Indiferent de luarea mesei
Lactat de fier	După mese

1	2
Lamivudină	Pînă la mese
Lantozida C	Indiferent de luarea mesei
Lanzoprazol	Pînă la mese
Ledin	Cu o oră pînă la mese sau cu 2 ore după
Leflunamid	Indiferent de luarea mesei
Leponex	Indiferent de luarea mesei
Levamizol (Decaris)	Peste o oră după un dejun uşor sau indiferent de luarea mesei
Levodopă (Levopă)	În timpul sau după mese
Levodropropizin	Cu o oră pînă la mese sau cu 2 ore după
Levomepromazina (Tizecin)	După mese
Levomicetina (Cloramfenicol)	Cu 30 min până la mese; în cazul fenomenelor dispeptice – peste o oră după mese
Levomicetina stearat	Copiilor mici împreună cu hrana
Levorina	Până la mese
Lexir	Până la mese
Licorină	Pînă la mese
Licviriton	Până la mese
Lidocaină	Parenteral
Lincomicină	Cu 1-2 ore până la mese sau cu 2 ore după mese
Lincomicină clorhidrat	Cu 1-2 ore până la mese
Linezolid	Cu o oră pînă la mese sau cu 2 ore după
Lipamid	După mese
Litiu carbonat	După mese
Litiu oxibutirat	Mai bine după mese
Lizinopril	Indiferent de luarea mesei
Lomefloxacină	Cu o oră pînă la mese sau cu 2 ore după
Loperamid	Indiferent de luarea mesei
Loratadin	Indiferent de luarea mesei
Losartan	Indiferent de luarea mesei
Lovastatină	În timpul mesei
Madopar	În timpul mesei
Mageptil	După masă
Magneziu carbonat	În timpul mesei sau după masă
Mebendazol	În timpul mesei sau după masă. Pastilele se înghit fără a fi masticate
Mebhidramină	După mese
Mebicar	Indiferent de luarea mesei
Meclozină	Cu o oră pînă la mese sau cu 2 ore după
Medroxiprogesteron	Indiferent de luarea mesei
Melectin	Cu o oră până la mese

1	2
Meleril (Meleril-retard)	După mese
Melipramin	După mese
Mepazin	După mese
Meprotan (Meprobamat)	După mese
Mercazolil	După mese
Meridil	Până la mese
Metaciclină clorhidrat	În timpul sau imediat după mese
Metacină	Până la mese
Metandrostenolon (nerobol)	Până la mese
Metazid	Până la mese sau după mese
Metildopa	Indiferent de luarea mesei
Metilprednizolon	După mese
Metiltestosteron	Până la mese
Metindiol	După mese
Metindol	În timpul sau imediat după mese
Metionină	Cu 30-60 minute până la mese
Metiuracil (metacil)	În timpul sau după mese
Metopranol	Cu 30-60 minute până la mese
Metoprolol	Indiferent de luarea mesei
Metotrexat	Indiferent de luarea mesei
Metronidazol	În timpul mesei sau pînă la mese. Alimentele reduc reacțiile adverse
Mexaform	După mese
Mexaza	În timpul sau imediat după mese
Mexiletină	În timpul mesei
Mezim-forte	Nemijlocit înainte de mese sau în timpul mesei
Miarsenol	Cu 2 ore până la mese sau peste 2 ore după mese (i/m)
Micalit	După mese
Micofenolat mefetul (caps.,tabl.)	Pe stomacul gol
Micoheptin	După mese
Microiod	După mese
Microiod cu fenobarbital	După mese
Midantan	După mese
Midecamicină	Cu o oră pînă la mese sau cu 2 ore după
Miscleron	Până la mese
Moexipril	Pînă la mese
Molsidomină	După mese
Montelucast	Cu o oră pînă la mese sau cu 2 ore după
Moracizin	Indiferent de luarea mesei

1	2
Morfolep	În timpul mesei
Moxifloxacină	Cu o oră pînă la mese sau cu 2 ore după
Moxonidină	În timpul sau după mese
Nabumetonă	Indiferent de luarea mesei
Nadolol	Indiferent de luarea mesei
Nadroparină calcică	Parenteral
Naftamon	Pe nemîncate cu 1-2 ore înaintea mesei
Naltrexonă	Indiferent de luarea mesei
Nanidipină	Indiferent de luarea mesei
Naproxen	În timpul mesei sau după masă
Natriu benzoat	Cu o oră pînă la mese sau cu 2 ore după mese
Natriu hidrocarbonat	Cu o oră pînă la mese sau cu 2 ore după mese
Natriu iodură	După mese
Natriu valproat	Până la mese
Nebivolol	Indiferent de luarea mesei
Negram	În timpul mesei
Nelfinavir	În timpul mesei sau după masă. Alimentele cresc biodisponibilitatea şi reduc reacţiile adverse
Neodicumarin	După mese
Neuleptil	După mese
Nialamid	După mese
Nibentan	Intravenos
Nicardipină	Cu o oră pînă la mese sau 2 ore după mese
Nicodin	Până la mese
Nicoşpan	După mese
Nicotinamid	După mese
Nicovit	După mese
Nifedipină	Indiferent de luarea mesei
Nihexin	În timpul sau după mese
Niketamid	Indiferent de luarea mesei
Nimodipină	Cu o oră pînă la mese sau 2 ore după mese
Nisoldipină	Indiferent de luarea mesei
Nistatin	Cu 1 oră până la mese
Nitrat de bismut	Până la mese
Nitrendipină	Indiferent de luarea mesei
Nitrofurantoină	În timpul mesei sau după mese. Alimentele cresc biodisponibilitatea şi reduc reacţiile adverse
Nitroglicerin	Cu o oră pînă la mese sau 2 ore după mese, cu un pahar de apă
Nitroprusiat de natriu	Parenteral
Nitrosorbit	Cu 30 min până la mese
Nitrozepam	Cu 30 min până la mese

1	2
Nizatidină	Indiferent de luarea mesei
Nizoral	În timpul mesei
Nootropil	După mese
Norachin	După mese
Norepinefrină	Parenteral
Norfloxacină	Cu o oră pînă la mese sau cu 2 ore după masă, cu un pahar de apă, dar nu lapte
Norsulfazol	Indiferent de luarea mesei
No-spa	După mese
Notrong	Până la mese
Novarsenol	Intravenos, cu 2-3 ore până la mese sau peste 2-3 ore după mese
Novocain	Până la mese
Novocainamid	Până la mese
Novocefalgin	După mese
Noxiron	Cu 15-30 min până la somn
Nozepam	Până la mese; în cazul fenomenelor dispeptice – după mese
Nuradal	După mese
Obzidan	Până la mese
Ofloxacin	Cu o oră pînă la mese sau cu 2 ore după
Oleandomicină fosfat	După mese
Oletetrin	După mese
Olimetin	Peste 30 min după mese
Omefina	După mese
Omeprazol	Indiferent de luarea mesei
Opiniazid	După mese
Oxacilină	Cu o oră pînă la mese sau cu 2 ore după
Oxazepam	Până la mese; în cazul fenomenelor dispeptice – după mese
Oxazil	Cu 10-15 min până la mese sau în timpul mesei, în cazul sensibilității mărite – după mese
Oxeladină	Cu o oră pînă la mese sau cu 2 ore după
Oxifenamid	Până la mese
Oxprenolol	În timpul mesei
Pachicarpină hidroiodid	Până la mese
Panangin	După mese
Pancreatin	Nemijlocit până la mese
Pangamat de calciu	După mese
Panhexavit	După mese
Pantogam	Peste 15-30 min după mese
Pantoprazol	Indiferent de luarea mesei

1	2
Pantotenat de calciu	După mese
Papaverină hidroclorid	Indiferent de luarea mesei
Para-aminosalicilat de natriu	Peste 30-60 min după mese
Parcopan	În timpul sau după mese
Parlodel	În timpul mesei
Parmidin	Indiferent de luarea mesei
Paroxetină	Indiferent de luarea mesei
Pefloxacină	Cu o oră pînă la mese sau cu 2 ore după
Pelentan	După mese
Penicilamină	Pe stomacul gol
Pentalgin	După mese
Pentazocină	În timpul mesei sau după masă
Pentovit	După mese
Pentoxifilină	După mese
Pentoxil	După mese
Pentoxiverină	Cu o oră pînă la mese sau cu 2 ore după
Pepsid	În timpul sau imediat după mese
Perindopril	Pînă la mese
Picnolepsin	În timpul mesei
Pimozid (Orap)	După mese
Pindolol (Vischen)	Indiferent de luarea mesei sau după mese
Piperazin	Cu o oră până la mese sau cu o oră după
Pipolfen	După mese
Pirabutol	După mese
Pirafen	După mese
Piramein	După mese
Piraminal	După mese
Pirazinamid	După mese sau indiferent de luarea mesei. Alimentele reduc reacțiile adverse
Pircofen	După mese
Piriditol	Peste 15-20 min după mese, ultima administrare nu mai târziu de ora 17.00
Piridostigmină bromid	Până la mese
Piridoxal fosfat	Peste 10-15 min după mese
Piridoxin	Indiferent de luarea mesei
Piroxicam	În timpul mesei sau după masă
Pirviniu palmoat	După mese
Plantaglucid	Până la mese
Platifilină	Până la mese
Porazepam	Indiferent de luarea mesei
Pravastatină	Pînă sau în timpul mesei

1	2
Prazosin	Indiferent de luarea mesei. Alimentele nu modifică absorbţia
Prednizolon	După mese
Prednizon	În timpul mesei sau după masă
Prenoxdiazină	Cu o oră pînă la mese sau cu 2 ore după
Preparate de litiu şi secară cornută	În timpul mesei
Preparate de pantocrin	Cu 30 min până la mese
Preparate de revent, cruşin, verigar, cabur	Peste 30 min după mese
Preparate din rădăcină de Gin-seng	Până la mese
Preparatele de beladonă	Cu 30-40 min până la mese sau în intervalele dintre mese
Preparatele de cruşin	Peste 30 min după mese
Preparatele de lăcrămioară	Până la mese; în cazul fenomenelor dispeptice – peste o oră după mese
Preparatele de litiu	În timpul mesei
Probenecid	Indiferent de luarea mesei
Probucol	În timpul sau după mese
Procainamidă	Pînă sau în timpul mesei
Prometazină	După mese
Propafenonă	După mese
Propranolol	Indiferent de luarea mesei
Protionamida	După mese
Prourochinaza	Intravenos
Proxodolol	După mese
Pufemid	Până la mese; în cazul fenomenelor dispeptice – peste 1-1,5 ore după mese, în caz de insomnie – cu 3-4 ore până la somn
Pulsnorma	Până la mese
Quifenadină	După mese
Radedorm	Cu 20-30 min până la somn
Ramipril	Pînă la mese
Ranitidin	Indiferent de luarea mesei
Raunatin	Peste 10-20 minute după mese
Rausedil	După mese
Rauvazan	După mese
Reglan	Până la mese
Reoprin	După mese
Retinol	După mese
Retinol în soluţie uleioasă	Până la mese

1	2
Reviparină natrică	Parenteral
Revit	După mese
Rezerpină	după mese
Ribavirin	Cu o oră pînă la mese sau cu 2 ore după
Ribovit	După mese
Riboxin	Pînă la mese
Rifabutină	Indiferent de luarea mesei. Alimentele micşorează reacţiile adverse
Rifampicină	Cu 30-60 min pînă la mese
Rifobutin	Pînă la mese
Rilmenidin	Indiferent de luarea mesei
Rimantadin	După mese
Ritonavir	În timpul mesei sau după masă
Rofecoxib	Indiferent de luarea mesei
Romparchin	În timpul sau după mese
Rondomicină	În timpul sau imediat după mese
Roxitromicină	Cu o oră pînă la mese sau cu 2 ore după
Rutină	După mese
Salicilamid	După mese
Salicilat de natriu	După mese
Saparal	După mese
Saquinavir	În timpul mesei sau după masă, cu un pahar de apă. Preparatul se înghite fără a fi masticat. Sucul de grapefruit măreşte absorbţia preparatului.
Sare sodică de dicloxacilină	Cu 1 oră până la sau peste 1-1,5 ore după mese
Sarea Carlovar	Dimineaţa până la mese
Sarea sodică de oxacilină	Cu o oră până la mese sau peste 2-3 ore după mese
Scopolamină hidrobromură	Pînă la mese
Scutamil-C	După mese
Securinină nitrat	Indiferent de luarea mesei
Sedalgin-neo	În timpul mesei
Seduxen	Pînă la mese, în cazul fenomenelor dispeptice – după mese
Sequifenadină	După mese
Sibazon	Indiferent de luarea mesei
Sidnocarb	Înaintea mesei, nu se permite noaptea
Sidnofen	Înaintea mesei, nu se permite noaptea
Simvastatină	În timpul mesei
Sincumar	După mese

1	2
Sirop de oxibutirat de natriu	Pînă la mese
Soluție alcoolică de iod 5%	După mese
Sonapax	După mese
Sotalol	În timpul mesei sau pînă la mese
Sparfloxacină	Cu o oră pînă la mese sau cu 2 ore după
Spasmolitină	După mese
Spiramicină	Indiferent de luarea mesei
Spirapril	Indiferent de luarea mesei
Spironolacton (Aldacton)	În timpul mesei
Strofantina K	Parenteral
Stavudină	Pînă la masă
Streptochinaza	Intavenos
Streptocid	Indiferent de luarea mesei
Stricnină	Pînă la mese
Stugeron	În timpul sau imediat după mese
Suc de frunze proaspete de pătlagină	Pînă la mese
Suc gastric	În timpul mesei
Succimer	După mese
Sulfadimetoxin	Cu o oră pînă la mese sau peste 2 ore după mese
Sulfadimezin	Indiferent de luarea mesei
Sulfamonometoxin	Indiferent de luarea mesei
Sulfapiridazin	Indiferent de luarea mesei
Sulfasalazină	În timpul mesei sau după masă
Sulfat de magneziu	Ca purgativ pe noapte sau dimineața pe nemîncate cu 30 min pînă la mese, pentru sondajele oarbe + dimineața pe nemîncate cu o oră pînă la mese
Sulfat de natriu	Înaintea mesei
Sulfinpirazonă	În timpul mesei sau după masă
Sulindac	În timpul mesei sau după masă
Suprastin	În timpul sau după mese
Suspensie de oltetrină	Copiilor mici, împreună cu mîncarea
Sustac	După mese
Suxilen	Pînă la mese sau în timpul mesei
Tacrolimus	Indiferent de luarea mesei
Talinolol	Pînă la mese
Tamsulozin	După mese
Tanalbin	Pînă la mese
Taveghil	După masă

1	2
Tazepam	Pînă la mese, în cazul fenomenelor dispeptice – după mese
Tegretol	După mese
Telmisartan	Indiferent de luarea mesei
Temehin	După mese
Temesal	După mese
Tenecteplaza	Intravenos
Teobromin	După mese
Teodibaverin	După mese
Teodinal	După mese
Teofilină	După mese
Teonicol	După mese
Terazosin	Indiferent de luarea mesei
Terfenadin	Indiferent de luarea mesei
Terpinhidrat	Pînă la mese
Tetacin-calciu	Indiferent de luarea mesei
Tetraciclină	Cu 30-40 min pînă la mese, cu un pahar de apă, nu de lapte
Tetravit	După mese
Tiabendazol	În timpul mesei sau după masă
Tiamină bromid	Indiferent de luarea mesei
Tiamină clorid	Indiferent de luarea mesei
Ticlopidin	În timpul mesei sau după masă
Tifen	După mese
Timolol	Indiferent de luarea mesei
Tinctură de arbore de strihnină	Cu 15-30 min până la mese
Tinctură de ardei	Până la mese
Tinctură de limonnia	Pe nemîncate sau peste 4 ore după mese
Tinctură din aralia	Pînă la mese
Tinctură din Gin-Seng	Pînă la mese
Tinctură din zamanika	Pînă la mese
Tinidazol	În timpul mesei sau după masă
Tinzaparina natrica	Parenteral
Tioacetazonă	După mese
Tioridazin	După mese
Tipepidină	Cu o oră pînă la mese sau cu 2 ore după
Tireoidină	După mese
Tirofiban	Intravenos
Tocoferol	După mese
Tolmetină	În timpul mesei sau după masă
Trandolapril	Indiferent de luarea mesei

1	2
Trental	În timpul sau după mese
Trevintix	După mese
Triamcinolonă	În timpul sau după mese
Triamteren (Triampur)	După dejun şi prînz sau indiferent de luarea mesei
Tribusponin	Pînă la mese
Triftazin (stelazin, trifluoperazin)	După mese
Triiodtironină	După mese
Trimecaină	În timpul sau după mese
Trimetazidină	Indiferent de luarea mesei
Trimetină	În timpul sau după mese
Trioxazin	După mese
Trisedil (trifluperidol)	După mese
Tropacin	După mese
Ulei de cătină	Cu 10-15 min pînă la mese
Undevit	După mese
Urbazon	În timpul sau după mese
Uregit (acidul etacrinic)	Imediat după mese (mai bine dimineaţa)
Urochinaza	Intravenos
Valocormid	Pînă la mese
Valsartan	Pînă la mese
Vancomicină	Indiferent de luarea mesei
Verapamil	Indiferent de luarea mesei
Vibramicina	Pînă la mese
Vicalin	Peste 30 min după mese
Vicasol	Indiferent de luarea mesei
Vincamina	În timpul mesei
Vinilin	Peste 5-6 ore după o cină uşoară
Viomicină	Pînă la mese
Vitamina A	Sol. uleioasă – înaintea mesei, altele – după mese
Vitamina B_1	După mese
Vitamina B_6	După mese
Vitamina C	După mese
Vitamina D_2	În timpul mesei
Vitamina E	Până la mese
Vitrum	După mese
Voltaren	În timpul mesei sau după
Warfarină	Indiferent de luarea mesei
Zafirlucast	Cu o oră pînă la mese sau cu 2 ore după
Zalcitabrină	Indiferent de luarea mesei, alimentele micşorează viteza absorbţiei
Zidovudină	Indiferent de luarea mesei

Tabelul 21

Administrarea medicamentelor în dependență de timpul meselor

Timpul alimentației	Medicamentele
Pe nemîncate: (peste 4 ore după mese și cu o oră pînă la mese)	bendazol, divenal, lincomicină, nonahlazină, oletetrină, oxacilină, orotat de potasiu, papaverină, papazol, eritromicină, tetracicline
Pînă la mese: cu 60 – 40 minute	almagel, biligninǎ, bisacodil, gliciram, calmagin, licviriton, oxid de magneziu, fenoximetilpenicilină
cu 30-20 minute	aloe (comprimate și suc), anaprilin, preparate de imortelă, befungin, acid glutaminic, specie colagogă, anaprilin, sulfamide, flamin
cu 15-5 minute	aminalon, atropină, belalgin, besalol, bromuri, valocordin, valocormid, corvalol, niketamid, nootropil, oxolidină, pantogam, metoclopramid, riboxină, sidnofen, silibor, teofedrină, clorprotixen, cerucal, urodan, escuzan, efedrină
cu 5-0 minute	berberină, gluconat de calciu, cafiol, mătasă de porumb, levomicetină, mucaltin, pancreatină, preparatele de senă, revent, flamin, cicvalon
În timpul mesei:	acid valproic, hemostimulină, glibutid, carbamazepină, levodopa, medopar, morfolep, tegretol, finlepsin, etoximid, 5-NOK
În timpul mesei sau imediat după mese (0-5 min)	acidin-pepsin (dizolvat cu apă), bromocriptin, butadion, digestal, dexametazon, dobezilat, clopamid, furasemid, metiluracil, nicoverin, nicoșpan, oraze, pentoxil, prednisolon, reopirin, senzit, stugheron, suprastin, klemastin, festal, holagol, cinarizin, cistenal
După mese (peste 10-20 min)	alohol, clorpromazină, clorură de amoniu, bactrim, barbamil, benzonal, benetazon, biseptol, hexamidin, diazolin, diprazină, sărurile fierului, izafen, izobarin, imizin, sărurile de potasiu, calciu și litiu, oleandomicină, panangin, pipolfen, pirilen, raunatin, reserpină, sulfat de sodiu, teofedrină, trisedil, tropacină, fencarol, fenobarbital, finoptin, ftoracizină, furazolidon, colenzim, cimetidină, enteroseptol, eufilină
După mese (peste 20-30 min) indiferent de tipul alimentației	piriditol, cetamifen, encefabil, etimizol, ampicilină, disopiramid, clozapin, liponex, lorazepam, mebicar, mezapam, nozepam, ritmilen, rudotel, seduxen, sibazon, tazepam, tusuprex, benazepam, fenicaberan, cefalexin etc.

Interacțiunea medicamentelor cu fitopreparatele

Interacțiunea substanțelor medicamentoase cu fitopreparatele este nu pe deplin studiată. Însă medicul, la efectuarea tratamentului medicamentos, trebuie să țină cont de posibilitatea utilizării de către pacient și a fitopreparatelor. Interacțiunea medicamentelor cu fitopreparatele poate fi de ordin farmacocinetic și farmacodinamic și evolua la diverse niveluri. Exemple de interacțiuni medicamentoase clinic semnificative cu preparatele plantelor medicinale sunt prezentate în tabelul 22.

Tabelul 22

Interacțiuni clinic importante ale substanțelor medicamentoase cu plantele medicinale

Planta medicinală sau fitopreparatul	*Substanța medicamentoasă*	*Tipul și nivelul interacțiunii*	*Mecanismul interacțiunii*	*Rezultatul interacțiunii*
1	**2**	**3**	**4**	**5**
Sunătoare	Teofilină	FC	?	Creșterea concentrației teofilinei în sînge
	Digoxină	FC la nivel de absorbție	Inducția glicoproteinei-P	Reducerea concentrației maxime a diogoxinei în sînge
	Contraceptive perorale	?	Inducția CYP-3A4	Hemoragii intermenstruale spontane
	Ciclosporină	FC	Inducția CYP-3A4	Micșorarea concentrației de ciclosporină în sînge
	Indinavir	FC la nivel de absorbție	Inducția glicoproteinei-P	Reducerea concentrației indinavirului în sînge
	Anticoagulante indirecte	FC	?	Reducerea concentrației anticoagulantului în sînge
	Amitriptilină	FC	?	Reducerea concentrației amitriptilinei în sînge

1	2	3	4	5
	Sertalină	FD la nivelul sistemelor mediatoare	Inhibiția MAO?	Sindromul „serotoninic"
Usturoi	Anticoagulante indirecte	FC	?	Sindrom hemoragic
	Antiagregante	?	?	Sindrom hemoragic
	Paracetamol	FC	?	Reducerea concentrației paracetamolului în sînge
	Clorpropamid	?	?	Hipoglicemie
Gingo-Biloba	Acid acetilsalicilic	FD	Inhibiția FAT	Sindrom hemoragic
	Anticoagulante indirecte	FD	Inhibiția FAT	Sindrom hemoragic, hematom subdural
	Diuretice tiazidice	?	?	Hemoragia subarahnoidală, majorarea TA
Ginseng	Anticoagulante indirecte	?	?	Diminuarea acțiunii anticoagulante
Lemn dulce	Prednisolon	FC	?	Reducerea clearance-ului prednisolonei
Podbal	Săruri de litiu	FC	?	Reducerea concentrației litiului în sînge
Cava – Cava	Benzodiaze-pine	FD	?	Stare de sopor
	Antiagregante	?	?	Sindrom hemoragic

1	2	3	4	5
Anghelică	Anticoagulante indirecte	?	?	Sindrom hemoragic
Rhodiola rosea	Digoxină	FC	?	Creşterea concentraţiei digoxinei în sînge
Specie ayurvedică	Fenitoină	FC	?	Reducerea concentraţie fenitoinei în sînge

Notă: FC – interacţiune farmacocinetică
FD – interacţiune farmacodinamică
FAT – factorul activităţii trombocitelor
? – lipsă de date (informaţie)

E de menţionat că majoritatea fitopreparatelor, îndeosebi „comprimate pentru slăbire", conţin plante medicinale purgative (sena, sabur, cruşin, verigar), de aceea la administrarea lor, din cauza intensificării peristaltismului intestinal, e posibilă micşorarea absorbţiei multor substanţe medicamentoase şi în consecinţă – diminuarea eficacităţii farmacoterapiei.

Interacţiunea substanţelor medicamentoase cu componentele fumului de tutun

Fumatul este foarte răspândit în Moldova şi constituie pentru populaţia masculină – 63%, iar cea feminină 9%. Fumul de tutun conţine mai mult de o sută de diferite componente chimice, capabile de a modifica farmacocinetica şi farmacodinamia unor substanţe medicamentoase, ceea ce este necesar de ţinut cont în realizarea farmacoterapiei la pacienţii care fumează.

O influenţă mai pronunţată asupra farmacocineticii medicamentelor exercită hidrocarburile aromatice policiclice ale fumului de tutun, fiind inductori ai izoenzimelor citocromului P_{450}1A1 (în plămâni) şi 1A2 (în ficat).

Interacţiunea farmacocinetică a substanţelor medicamentoase cu hidrocarburile aromatice policiclice în ficat se manifestă prin intensificarea metabolismului a substraturilor acestei izoenzime, de exemplu teofilinei, cafeinei, propranololului, estradiolului, unor preparate psihotrope şi reducerea concentraţiei lor în sânge şi, respectiv, diminuarea acţiunii lor.

Din toate componentele fumului de tutun o influență mai semnificativă asupra farmacodinamiei substanțelor medicamentoase exercită nicotina. De exemplu, acțiunea hipotensivă și antianginoasă a β-adrenoblocantelor se micșorează în rezultatul stimulării de către nicotină a N-colinoreceptorilor stratului medular al suprarenalelor și eliminarea adrenalinei.

Factorii de risc ai interacțiunilor medicamentoase

Principalii factori de risc ai interacțiunilor medicamentoase sunt vârsta pacientului, afecțiunile intercurente, polipragmazia (administrarea concomitentă neargumentată a mai multor medicamente), marja terapeutică mică a medicamentelor administrate.

Vârsta pacientului. Interacțiunile substanțelor medicamentoase mai frecvent apar la bătrâni și nou-născuți, ceea ce se datorează particularităților farmacocinetice ale medicamentelor la aceste grupe de vârstă (imperfecțiunea proceselor de absorbție, metabolizare, distribuire și eliminare a substanțelor medicamentoase la nou-născuți și modificările de vârstă ale funcțiilor TGI, ficatului, rinichilor la senili). SNC la cei vârstnici este mai sensibil față de analgezicele opioide și benzodiazepine, iar intestinul și vezica urinară – către colinoblocante. Mai mult ca atât, la cei vârstnici, de regulă, sunt mai multe boli intercurente și, respectiv, lor li se prescriu un număr mai mare de medicamente (polipragmazia). În legătură cu aceasta la senili și nou-născuți este necesară o selectare mai minuțioasă a medicamentelor, pentru a nu permite interacțiuni periculoase.

Afecțiunile intercurente pot avansa riscul interacțiunilor periculoase ale medicamentelor.

Într-un șir de afecțiuni (insuficiența cardiacă cronică, afecțiunile ficatului, rinichilor, TGI) se modifică farmacocinetica substanțelor medicamentoase (de ex.: în rezultatul tulburării circulației sangvine a organelor și țesuturilor, lezarea mucoasei intestinului, reducerea sintezei proteinelor plasmei sangvine, dereglarea funcției ficatului, rinichilor).

În bolile cronice (de ex.: epilepsia, diabet zaharat, afecțiunile sistemice ale țesutului conjunctiv, schizofrenie, tuberculoză) pacienții administrează timp îndelungat substanțe medicamentoase care provoacă cel mai frecvent interacțiuni farmacocinetice (de ex.: inductorii și supresorii enzimelor metabolismului). Polipragmazia majorează riscul de dezvoltare a interacțiunilor periculoase ale medicamentelor, de exemplu, la prescrierea concomitentă a warfarinei (se metabolizează de izoenzima citocrom P_{450} 1A2 și 2C9), ciprofloxacinei (inhibitor al izoenzimei citocrom P_{450} 1A2) și cimitidinei (inhibitor al izoenzimei citocrom P_{450} 2C9) crește concentrația warfarinei și considerabil se intensifică acțiunea ei, ceea ce poate provoca complicații hemoragice grave.

Limita (marja) terapeutică mică (diapazon terapeutic mic) al substanțelor medicamentoase sporește riscul de dezvoltare a interacțiunilor farmacocinetice periculoase a medicamentelor. Către substanțele medicamentoase cu diapazon terapeutic îngust (mic) se referă antibioticele aminoglicozidice, anticoagulantele indirecte, glicozidele cardiace, preparatele antiepileptice, antidepresantele triciclice, sărurile litiului, unele medicamente antiaritmice, teofilina (tab. 23). Chiar o mică sporire a concentrației din sânge a unuia din medicamente sub influența altuia pot provoca reacții adverse medicamentoase serioase, până la intoxicări. Destul de frecvent acestea apar la administrarea medicamentelor cu diapazon terapeutic mic în doze terapeutice maxime. Pentru a mări inofensivitatea farmacoterapiei substanțelor medicamentoase cu diapazon terapeutic mic este necesar controlul (monitoringul) continuu al concentrației lor în plasma sangvină (C_{SS}).

Factorii farmacogenetici. Deosebirile individuale în răspunsurile farmacologice la unele medicamente pot fi datorate modificărilor farmacocinetice și farmacodinamice condiționate genetic (polimorfism genetic).

O importanță clinică mare are polimorfizmul genetic al metabolismului medicamentelor. Purtătorii alelei „lente" a izoenzimei citocrom P_{450} 2D6, 2C9, 2C19 sunt „metabolizanți lenți" ai medicamentelor – substrate ale izoenzimelor respective, la utilizarea cărora la acești pacienți este înalt riscul apariției reacțiilor adverse (nedorite) medicamentoase la interacțiunea cu alte preparate.

Așadar, cunoașterea mecanismelor de bază ale interacțiunilor substanțelor medicamentoase, evidența factorilor riscului interacțiunilor medicamentoase în efectuarea farmacoterapiei, precum și un sistem clar aranjat de informare despre interacțiunile medicamentoase clinic importante contribuie la majorarea eficacității și inofensivității farmacoterapiei efectuate.

Tabelul 23

Substanțele medicamentoase cu diapazon terapeutic mic

Substanțele medicamentoase	Diapazonul terapeutic	Concentrația toxică în sânge
Acid valproic	50-100 mg/l 350-700 mc mol/l	mai mult de 100 mg/l mai mult de 700 mc mol/l
Digitoxină	10-25 mcg/l 13-33 nmol/l	mai mult de 38 mcg/l mai mult de 50 nmol/l
Digoxină	mai puțin de 2 mcg/l mai puțin de 2,6 nmol/l	mai mult de 3 mcg/l mai mult de 4 nmol/l
Imipramină	150-270 mcg/l 540-960 nmol/l	?

1	2	3
Carbamazepină	5-10 mg/l 20-40 mc mol/l	mai mult de 12 mg/l mai mult de 50 mc mol/l
Litiu carbonat	0,5-1,0 mmol/l	mai mult de 1,5 mmol/l
Procainamid	3-10 mg/l 10-35 mc mol/l	mai mult de 10 mg/l mai mult de 35 mc mol/l
Teofilină	7-20 mg/l 40-110 mc mol/l	mai mult de 20 mg/l mai mult de 110 mc mol/l
Fenitoină	10-20 mg/l 40-80 mc mol/l	mai mult de 25 mg/l mai mult de 100 mc mol/l
Fenobarbital	10-30 mg/l 45-130 mc mol/l	mai mult de 35 mg/l mai mult de 150 mc mol/l
Ciclosporină	60-240 mcg/l	?

Notă (?) – date nu sunt (lipsesc).

IX. UTILIZAREA MEDICAMENTELOR LA PACIENȚII DE VÎRSTĂ ÎNAINTATĂ

În ultimii ani destul de intens se dezvoltă farmacologia clinică geriatrică. Aceasta se datorează îmbătrânirii generale a populației. Partea vârstnicilor din populația totală a țărilor dezvoltate în ultimele decenii crește încontinuu. Conform pronosticului OMS către anul 2025 numărul persoanelor cu vârsta mai mare de 60 ani va atinge 1,2 miliarde. Așa, în SUA oamenii mai în vârstă de 65 de ani constituie 12%. Ei utilizează aproximativ 30% din toate remediile medicamentoase prescrise în această țară. În Rusia în a. 1998 au existat circa 30 de mln de oameni de vârstă pensionară, ceea ce constituie aproximativ 20% din toată populația țării. Persoanele de vârstă înaintată reprezintă un grup destul de heterogen. La compararea în plan fiziologic a diferiților indivizi de aceeași vârstă (similari), chiar în lipsa la ei a modificărilor patologice pronunțate, unii s-ar dovedi a fi mai tineri, iar alții mai bătrâni. De exemplu, funcția rinichilor, care diminuează cu anii, poate fi atât practic normală, cât și dereglată semnificativ în lipsa unei afecțiuni renale grave. Spre deosebire de vârsta copilăriei, când creșterea și dezvoltarea organismului evoluează destul de previzibil, procesul de îmbătrânire a organelor și sistemelor poate începe de la 40 de ani și decurge absolut în mod diferit la diferiți oameni. Pacienții de vîrstă înaintată utilizează o cantitate mai mare de preparate medicamentoase comparativ cu tinerii, deoarece ei sunt expuși unui număr mai mare de maladii și stări patologice. La un pacient cu vârsta mai mare de 65 ani se depistează în medie 4-5 diverse afecțiuni, ceea ce în mod firesc contribuie la sporirea utilizării diferitor medicamente. Pe lângă aceea că oamenii de vârstă înaintată (mai mult de 65 de ani), de obicei, suferă de mai multe afecțiuni, la ei sunt prezente și modificări de vârstă ale psihicii. Doar un număr redus de persoane în vîrstă de 70-80 ani au o stare satisfăcătoare a sănătății, majoritatea însă suferă de una sau mai multe maladii cronice, spre exemplu, insuficiență cardiovasculară, diminuarea intelectului sau procese degenerative.Toate acestea creează dificultăți considerabile în tratament. La persoanele de vârstă înaintată și senilă reacția organismului la substanțele medicamentoase se modifică în rezultatul îmbătrânirii fiziologice a organelor și țesuturilor și prezenței diverselor afecțiuni concomitente. Cu vârsta frecvența reacțiilor adverse la medicamente crește aproximativ de 4 ori, comparativ cu persoanele de vârstă medie. Acest fapt este deosebit de important, deoarece circa jumătate din medicamente sunt utilizate anume de grupele de vârstă mai înaintate. Deși un rol important în metabolizarea substanțelor medicamentoase se atribuie condițiilor patologice, datorate bolilor existente, medicul, la prescrierea lor, trebuie, într-un mod destul de minuțios, să țină cont de toată informația condiționată de procesele de îmbătrânire.

Farmacologia clinică geriatrică – un compartiment al farmacologiei clinice care studiază principiile de dozare şi particularităţile interacţiunii substanţelor medicamentoase la persoanele de vârstă înaintată, precum şi modalităţile de sporire a toleranţei (rezistenţei) organismului oamenilor în vârstă faţă de efectele nedorite (adverse) ale medicamentelor.

Conform datelor screeningului, cel mai frecvent la vârstnici s-au folosit remediile cardiovasculare (hipotensive, antiaritmice) – 55%, neurotrope – 11%; analgezicele opioide – 9%.

Din preparatele eliberate fără prescripţia medicală, folosite de vârstnici, analgezicele au constituit 40%; vitaminele şi adaosurile alimentare – 33%; preparatele ce influenţează tractul gastrointestinal, inclusiv purgativele – 22%. În medie la un respondent au revenit câte 2,9 substanţe medicamentoase.

Din cauza dereglărilor cu vârsta a procesului de eliminare creşte pericolul de supradozare a mai multor remedii medicamentoase. Scăderea ponderii şi vârsta înaintată sunt factorii de risc în apariţia efectelor medicamentoase adverse, deşi datele respective mărturisesc că la administrarea medicamentelor nu se ia în considerare necesitatea micşorării dozei la pacienţii cu pondere scăzută.

În tratamentul vârstnicilor mai frecvent decât la alte grupe de vârstă se constată polipragmazia. De obicei pacientul în vârstă utilizează de la 1,5 până la 7,1 medicamente, majoritatea dintre care (aproximativ 3 preparate la un bolnav sau 40% din toate indicaţiile) se prescriu conform indicaţiilor vitale.

<u>Efectele medicamentoase adverse la bolnavii în vârstă.</u> Regulile generale de utilizare a preparatelor medicamentoase nu sunt acceptabile la pacienţii de vîrstă înaintată, deoarece la această grupă de pacienţi are loc majorarea pericolului efectelor adverse. Studiile efectuate în diferite ţări ale lumii demonstrează că frecvenţa efectelor adverse, cauzate de utilizarea medicamentelor la bolnavii spitalizaţi cu vârsta mai mare de 60 de ani, constituie de la 10 până la 25%. Aceasta este de 2-3 ori mai mare decât la pacienţi de până la 30 de ani. Celui mai înalt pericol al reacţiilor adverse îi sunt expuşi pacienţii în vîrstă de peste 85 de ani, pacienţii cu afecţiuni cardiace grave (insuficienţă cardiacă congestivă la moment sau în anamneză), cu funcţia hepatică diminuată (îndeosebi cu leziuni difuze ale parenchimului), cu insuficienţă renală, cît şi cei care administrează concomitent cîteva preparate medicamentoase. Factorii demografici (vârsta înaintată, sexul feminin, masa corporală mică, insuficienţa hepatică sau renală, administrarea concomitentă a medicamentelor şi reacţiile adverse precedente), de asemenea particularităţilor de vîrstă ale farmacocineticii şi farmacodinamiei preparatelor medicamentoase corelează cu frecvenţa manifestărilor adverse. În afară de aceasta, răspunsul fiziologic la concentraţiile standarde ale remediilor medicamentoase şi stresul farmacologic la vârstnici este mai pronunţat. Efectele adverse ale preparatelor medicamentoase, mai frecvent întîlnite la pacienţii de

vîrstă înaintată, cuprind sedarea exagerată, iritarea tractului gastrointestinal şi constipaţiile, fatigabilitatea, delirul şi dereglări ale micţiunii. Prezenţa dereglărilor de intelect (demenţă, Parkinson progresiv, AVC în anamneză), cresc considerabil pericolul delirului.

Utilizarea benzodiazepinelor, îndeosebi de durată lungă de acţiune, cresc considerabil pericolul accidentelor rutiere.

Aşa factori ca dereglările funcţiei cognitive, slăbiciunea membrelor inferioare, dereglările acuităţii vizuale, hipotensiunea ortostatică şi maladiile aparatului locomotor, boala Parkinson, AVC-ul în anamneză sporesc considerabil pericolul precipitării. Remediile psihotrope dublează acest pericol. În calitate de factori de risc al precipitărilor servesc antidepresivele (atît ciclice, cît şi inhibitorii recaptării serotoninei), remediile sedative şi hipnotice (benzodiazepinele de durată scurtă şi lungă de acţiune), preparatele antipsihotice, antiaritmice, anticonvulsivante, antihipertensivele cu acţiune centrală, diureticele şi vasodilatatoarele.

Diminuarea nespecifică a statutului fizic, cognitiv şi emoţional la pacienţii de vîrstă înaintată poate fi manifestarea principală a unui spectru larg de patologii organice, demenţei progresive şi depresiei.

Multe preparate medicamentoase provoacă simptome nespecifice, care necesită revizuirea de urgenţă a tratamentului. În acelaşi timp este necesar de ţinut cont de interacţiunile farmacodinamice ale preparatelor medicamentoase. Mai jos sunt aduse exemple, specifice pentru persoanele de vîrstă înaintată:

- Diminuarea efectului inhibitorului acetilcolinesterazei la utilizarea concomitentă cu preparatele anticolinergice (de exemplu, donepezil cu un antidepresiv triciclic);
- Diminuarea efectului preparatelor antiparkinsoniene la administrarea concomitentă cu remediile ce posedă activitate anticolinergică (de exemplu, levodopa cu haloperidol);
- Diminuarea efectului diureticelor de ansă la administrarea concomitentă cu AINS (de exemplu, furosemidul şi ibuprofenul);
- Apariţia insuficienţei renale acute şi a hiperpotasemiei la administrarea concomitentă a IEC şi AINS (de exemplu, captoprilul şi indometacina).

În tabelul 24 sunt prezentate cele mai frecvente reacţii adverse şi preparatele care le provoacă.

Dar totuşi, faptul de mărire cu vârsta a efectelor adverse ale medicamentelor nu este definitiv confirmat. Nu există date convingătoare de a considera că vârsta reprezintă de sine stătător un factor de creştere a numărului reacţiilor adverse a medicamentelor. Riscul apariţiei efectelor adverse mai repede este legat de numărul maladiilor şi preparatelor utilizate de pacienţii de vârstă înaintată, dar nu de vârstă ca atare. În unele cazuri apariţia reacţiilor adverse poate fi motivată

de utilizarea incorectă a medicamentelor (omul vârstnic a confundat medicamentele, a administrat o doză în plus etc.). În tabelul 24 sunt prezentate efectele secundare ale preparatelor medicamentoase la pacienții de vîrstă înaintată.

Tabelul 24

Efectele secundare ale preparatelor medicamentoase la pacienții de vîrstă înaintată

Efectele secundare și preparatele medicamentoase care le produc	Recomandări
1	2
Dereglări psihice (delirul)	
Antihipertensive (de ex., blocantele canalelor de calciu, β-blocantele) Anticolinergice (de ex., spasmoliticele, antidepresivele triciclice, unele antiaritmice, antihistaminicele, antiparkinsonienele) AINS (de ex., acid acetilsalicilic, naproxen, diclofenac, ibuprofen, ketoprofen) Antiepilepticele Sedativele H_2-blocantele (de ex., cimetidină, ranitidină) Aciclovir Digoxină Prednison	Pentru preîntîmpinarea apariției delirului și a sedării exagerate la pacienții de vîrstă înaintată, este necesară monitorizarea minuțioasă a tratamentului. Una din importantele reacții adverse o reprezintă sedarea cumulativă. Ea poate favoriza apariția diverselor dereglări fizice și psihice. La persoanele cu dereglări ale intelectului are loc majorarea pericolului apariției delirului. Delirul se poate manifesta la administrarea concomitentă a mai multor preparate medicamentoase, pe cînd utilizarea lor separată nu provoacă această stare. Dintre AINS cea mai mare toxicitate față de SNC o au preparatele lipofile, datorită capacității lor de a penetra bariera hematoencefalică.
Insuficiența cardiacă congestivă	
Preparatele ce manifestă efect inotrop negativ (de ex., β-blocantele), blocantele canalelor de calciu, antiaritmicele (de ex., disopiramidă, procainamidă)	Deși blocantele canalelor de calciu și β-blocantele sunt indicate în disfuncția diastolică, ele trebuie utilizate cu precauție la pacienți de vîrstă înaintată cu pericol de insuficiență sistolică a ventriculului stîng.

1	2
AINS (de ex., naproxen, diclofenac, ibuprofen, ketoprofen)	Datorită capacităţii lor de a produce retenţia lichidului în organism, AINS necesită a fi utilizate cu precauţie extremă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă.
Hipertensiunea arterială	
AINS	Datorită efectului antagonist al AINS (îndeosebi al piroxicamului şi indometacinei) faţă de efectul antihipertensiv (mai ales al β-blocantelor), utilizarea AINS în hipertensiunea arterială trebuie să fie redusă la minim.
Hipotensiunea ortostatică	
Preparatele antihipertensive Antipsihoticele (de ex., clorpromazina, tioridazina) Diureticele Nitraţii Antiparkinsonienele Antidepresivele triciclice	La pacienţii de vîrstă înaintată are loc dereglarea capacităţii de reglare a tensiunii arteriale. În cazul vertijului şi precipitării este necesară determinarea tensiunii arteriale în orto- şi clinostatism.
Afecţiunile TGI (ulcer, hemoragie, perforaţie, esofagită, stricturi, boala erozivă a intestinului)	
AINS	Hemoragia, ulcerul şi perforarea se pot dezvolta sub acţiunea tratamentului cu AINS la orice etapă. Cu toate că pericolul hemoragiei gastrointestinale este mai mic la utilizarea inhibitorilor COX-2, el totuşi există. Majoritatea complicaţiilor gastrointestinale se dezvoltă la pacienţii de vîrstă înaintată. Pericolul dezvoltării complicaţiilor induse de AINS creşte în cazul prezenţei în anamneză a unei maladii gastrointestinale, la administrarea îndelungată a glucocorticoizilor, dozelor mari de AINS, utilizarea concomitentă a mai multor preparate AINS. Ele mai frecvent se determină după 30 – 90 zile de la debutul tratamentului sau la majorarea dozelor. Acetaminofenul posedă eficacitate similară unor AINS în osteoartritele neinflamatorii. Cu scop profilactic se permite utilizarea mizoprostolului, dar administrarea lui de rutină tuturor pacienţilor de vîrstă înaintată care primesc AINS, nu este. Omeprazolul este indicat pentru profilaxia sau tratamentul ulcerelor gastrice şi duodenale, induse de către AINS. Utilizarea H_2 – blocantelor şi a sucralfatului în calitate de remedii protectoare profilactice nu este eficace.

1	2
Constipația	
Antacidele pe bază de aluminiu Anticolinergicele Blocantele canalelor de calciu (de ex., diltiazem, nifedipină și, îndeosebi, verapamil) Opiaceele (îndeosebi codeina) Fierul	Tratamentul nemedicamentos cuprinde consumul unei cantități mari de apă și alte lichide, produselor bogate în fibre și activitate fizică. Laxativele sunt utilizate în cure scurte după schema individuală, care depinde de cantitatea lichidului consumat, nivelul de activitate, preparatele administrate concomitent și starea TGI. Laxativele, care măresc volumul conținutului intestinal, sunt mai fiziologice pentru pacienții de vîrstă înaintată, dar ele nu sunt recomandate în cazul diminuării motilității TGI (de ex., în boala Parkinson, constipații induse de opiacee). În aceste cazuri se preferă administrarea intermitentă a purgativelor osmotice sau a laxativelor slabe, de ex. pe bază de senă.
Insuficiența renală	
Aminoglicozidele IEC AINS	În cazul administrării preparatelor medicamentoase care provoacă insuficiență renală, este necesar de efectuat testări pentru aprecierea funcției rinichilor atît la debutul tratamentului, cît și la anumite intervale de timp pe parcursul lui. Insuficiența renală acută la administrarea **IEC** mai frecvent se dezvoltă la pacienții cu maladii renovasculare bilaterale sau cu stenoza arterei renale. Dereglarea funcției renale de obicei este reversibilă după sistarea tratamentului cu **IEC** sau **AINS**. Inhibitorii COX-2 provoacă aceleași manifestări adverse din partea rinichilor, ca și celelalte AINS.
Dereglările echilibrului hidroelectrolitic	
Antidepresivele (triciclice, inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei, inhibitorii MAO) Blocantele canalelor de calciu (de ex., edemele periferice la administrarea nifedipinei, felodipinei) Diureticele IEC Corticosteroizii AINS	**Diureticele** sunt utilizate în tratamentul bolii hipertonice, a insuficienței cardiace congestive și a ascitei. Administrarea lor în edemele necomplicate ale membrelor inferioare nu este rațională din cauza efectelor adverse posibile, așa ca micșorarea VSC, hipotensiunea ortostatică, enureză și dereglări metabolice. La administrarea diureticelor se poate dezvolta hiponatriemie, hipokaliemie, hipercalciemie (tiazidele), hiperglicemie, hipomagnezemie, hiperuricemie și alcaloza metabolică. Retenția natriului și edemele pot apărea ca rezultat al efectului de blocare a prostaglandinelor de către **AINS**. Hiperpotasemia apare frecvent la administrarea **AINS**, **diureticelor economisitoare de potasiu** și a **IEC** la pacienții de vîrstă înaintată. Sunt cunoscute cazuri cu consecințe nefaste în urma administrării **derivaților sulfonilureei** pacienților ce sufereau de diabet zaharat și utilizau **insulină**.

Enureza	
Diureticele (îndeosebi cele de potență mare, de ex. furosemidul)	Diureticele pot provoca enureza, mai ales la bărbații cu obstrucții uretrale ca rezultat al hipertrofiei prostatei. Diureticele de asemenea pot agrava evoluția altor tipuri de enureză, atît ca urmare a majorării frecvenței și volumului micțiunilor, cît și ca urmare a spasmului vezicii urinare.
Donepezil	Donepezilul poate provoca enureză tranzitorie la pacienții care suferă de maladia Alzheimer
Retenția urinară	
Anticolinergicele Diureticele Simpatomimeticele (de ex., salbutamol, pseudoefedrină)	Retenția urinară este întîlnită destul de frecvent, îndeosebi la pacienții cu hipertrofia prostatei.

Fidelitatea spre tratament la vârstnici. Devotamentul către tratament sau executarea recomandărilor medicale este factor important în tratamentul cu succes a afecțiunilor acute și cronice. De la 25 până la 50% de pacienți ambulatori nu îndeplinesc corect recomandările medicale. Pentru bolnavii in vârstă sunt caracteristice aproximativ aceleași date. Lipsa înțelegerii clare a necesității de realizare a regimului prescris duce la insuccese terapeutice. În una din cercetări s-a demonstrat că la 40% de pacienți vârstnici se constată o necorespundere dintre administrarea substanțelor medicamentoase și regimul indicat de utilizare a lor, în 90% cazuri este evidențiată utilizarea remediilor medicamentoase în doze mai mici, și în 75% din ele – conștientă. Ultima a fost provocată de dorința de a folosi un număr mai mare de remedii medicamentoase și de a obține indicații de la câțiva medici.

O metodă de a mări devotamentul față de tratament este micșorarea numărului de medicamente folosite zilnic. S-a stabilit că la pacienții cu vârsta mai mare de 65 de ani nerespectarea regimului de administrare a medicamentelor crește de 2 ori la administrarea zilnică a 3 și mai multe preparate, atunci când bolnavii de până la 65 de ani nu respectă regimul de administrare cu o frecvență similară la indicarea a 1, 2, 3 sau mai multor medicamente.

Indiferent de nerespectarea frecventă a regimului de administrare a medicamentelor de către vârstnici, datele obiective mărturisesc că, de obicei, fidelitatea față de tratament la ei este la fel sau chiar mai bună decât la bolnavii mai tineri.

În câteva cercetări consacrate studiului acestei probleme la bolnavii mai în vârstă de 70 de ani, respectarea regimului de administrare a medicamentelor în mare măsură a fost satisfăcătoare (80-90%) în toate categoriile de vârstă, inclusiv bolnavii mai în vârstă de 80 de ani (îndeosebi în tratamentul hipertensiunii arteriale sistolice la vârstnici). Uneori fidelitatea joasă față de tratament este legată de dorința de a micșora sau de a evita efectele adverse. Unii pacienți micșorează conștient dozele preparatelor pentru a evita efectele adverse. Explicațiile verbale, acompaniate de informația exactă în scris, prospectul cu datele contemporane despre preparat, administrarea preparatului cît mai rar posibil pe parcursul a 24 ore, utilizarea containerelor fără de mijloace de protecție pentru copii și a diverselor sisteme de reamintire a necesității administrării preparatului pot majora fidelitatea pacientului pentru tratamentul administrat. Este necesar de explicat pacientului inadmisibilitatea creării depozitelor de medicamente și utilizării preparatelor medicamentoase destinate altei persoane. În special e de accentuat că cel mai mare număr de cazuri letale revine vârstei de 80-90 de ani, ceea ce în primul rând este legat de modificările farmacocineticii și farmacodinamiei medicamentelor în organismul oamenilor de vârstă înaintată.

Urmările farmacocinetice ale îmbătrînirii cuprind modificările absorbției, distribuției, metabolismului și excreției preparatelor medicamentoase. În tabelul 25 sunt prezentate modificările farmacocinetice, consecințele lor și utilizarea preparatelor medicamentoase supuse acestor modificări.

Tabelul 25

Modificările farmacocineticii la pacienții de vîrstă înaintată

Parametrii farmacocinetici și modificările lor	Consecințele modificărilor parametrilor farmacocinetici	Preparatele medicamentoase, asupra cărora influențează modificările parametrilor farmacocinetici
1	2	3
Absorbția		
Are loc o diminuare moderată a funcției de absorbție a intestinului subțire, încetinirea tranzitului prin TGI și diminuarea circulației sangvine mezenteriale	În majoritatea cazurilor modificările absorbției nu au importanță clinică. Uneori diminuarea vitezei de absorbție duce la diminuarea efectului preparatului medicamentos (de exemplu furosemidul).	Nu are importanță

1	2	3
	Datorită micşorării acidităţii sucului gastric, are loc diminuarea absorbţiei preparatelor, care sunt dizolvate (carbonatul de calciu) sau absorbite (ketokonazol, sărurile de fier) în mediu acid. Absorbţia preparatelor cu eliberare lentă a substanţei active poate fi neuniformă, ca urmare a diminuării funcţiei de absorbţie a intestinului subţire.	
Distribuţia		
Cu vîrsta are loc modificarea raportului substanţelor în organism, ceea ce se exprimă prin micşorarea cantităţii de lichid, a masei musculare şi majorarea ţesutului adipos.	Aceste modificări explică parţial prelungirea acţiunii preparatelor medicamentoase liposolubile la pacienţii de vîrstă înaintată. Are loc majorarea volumului de distribuţie a preparatelor liposolubile.	Sedativele şi alte preparate psihotrope liposolubile.
	Datorită micşorării conţinutului de lichid în organism are loc diminuarea volumului de distribuţie a preparatelor, care sunt distribuite preponderent în apă, ca urmare sunt necesare doze de încărcare mai mici.	Hidrosolubile Digoxina Litiul
Datorită vîrstei înaintate, maladiilor cronice şi alimentaţiei neadecvate are loc micşorarea nivelului albuminelor în serul sangvin	Interpretarea indicelui concentraţiei preparatului în ser se va efectua cu precauţie, deoarece el exprimă atît fracţia liberă, cît şi cea legată. Aceasta este deosebit de important pentru preparatele care se leagă activ cu proteinele (ex. fenitoina).	Care se leagă cu proteinele Hipoglicemiantele orale Fenitoina Warfarina

1	2	3
Cantitatea glicoproteinei α_1-acide, principalei proteine care leagă grupele de bază ale preparatelor medicamentoase, crește odată cu vîrsta și în bolile acute (de ex., în infarct miocardic, artrită reumatoidă, tumori, algii permanente).		Care se leagă cu glicoproteina α_1-acidă Lidocaina Propranolol
Metabolismul		
Masa ficatului și circulația sangvină hepatică la pacienții de vîrstă înaintată sunt diminuate. Metabolismul oxidativ se poate înrăutăți cu vîrsta, îndeosebi la pacienții slăbiți, cașectici. Conjugarea și acetilarea nu suferă modificări importante.	Reducerea metabolismului poate produce diminuarea clearance-ului preparatelor medicamentoase, care se va manifesta prin indici serici înalți și efecte toxice posibile. Crește biodisponibilitatea preparatelor medicamentoase supuse într-o mare măsură metabolismului la primul pasaj hepatic (de ex., labetolol, morfină, nifedipină, propranolol).	Metabolizate în ficat Barbituricele Benzodiazepinele (de ex., clordiazepoxid, diazepam, flurozepam,) Lidocaina Nitrații Propranolol Teofilină Verapamil
Excreția		
La mulți pacienți de vîrstă înaintată se determină diminuarea funcțiilor de concentrare și excreție. Însă la o parte din pacienții de vîrstă înaintată funcțiile date sunt păstrate, ceea ce impune aprecierea funcțiilor	În general, modificările funcției renale au o importanță clinică vădită și favorizează apariția recțiilor adverse ale preparatelor medicamentoase. Micșorarea clearance-ului preparatelor medicamentoase excretate de către rinichi produce prelungirea perioadei de semiexcreție	Excretate de către rinichi IEC Allopurinol Amantadină Aminoglicozidele Digoxină Litiu Procainamidă

1	2	3
renale la debutul administrării preparatelor care sunt excretate preponderent de către rinichi. Concentrația serică a creatininei nu este un indice veridic, deoarece la pacienții de vîrstă înaintată cu funcția renală diminuată, valorile ei pot fi în limitele normei ca urmare a diminuării masei musculare.	și majorarea indicilor serici ai lor. La pacienții cu clearance-ul creatininei < 30-40 ml/min, unele preparate medicamentoase (de ex., hidroclortiazida, pobenecidul) pot fi ineficiente.	

Absorbția remediilor medicamentoase la vârstnici. La vârstnici au loc unele transformări funcționale ale TGI, ceea ce poate contribui la dereglarea sau retenția absorbției substanțelor medicamentoase. La ele pot fi referite: micșorarea suprafeței de absorbție a intestinului, reducerea vitezei circulației sangvine în vasele mezenteriale etc. Se știe că producerea bazală și picul sucului gastric se micșorează cu vârsta. Ca consecință a atrofiei mucoasei stomacale și micșorării funcției secretorii (aclorhidria), urmată de creșterea pH-ului sucului gastric, poate fi modificarea solubilității și gradului de ionizare a unor substanțe (de exemplu, glicozide cardiace, antibiotice), contribuind la dereglarea absorbției (diminuarea biodisponibilității).

Însă efectul creșterii pH-ului sucului gastric de sine stătător este imprevizibil. De exemplu, pH-ul înalt al sucului gastric poate contribui la evacuarea mai rapidă a stomacului, ceea ce duce la o absorbție mai intensă a remediilor medicamentoase în intestinul subțire. Evacuarea stomacului și motilitatea lui determină viteza de transportare a medicamentelor în intestinul subțire, unde și are loc absorbția majorității substanțelor medicamentoase prin difuzia pasivă. Micșorarea acidității gastrice, la rândul său, poate contribui la intensificarea procesului de evacuare din stomac, micșorând în așa fel timpul de aflare în el a medicamentelor. Din motivul micșorării suprafeței de absorbție a intestinului la vârstnici se dereglează transportul activ al medicamentelor, însă aceasta nu prezintă semnificație clinică, deoarece majoritatea din ele se absorb prin difuzia pasivă.

O importanță mai semnificativă are încetinirea capacității evacuatoare a stomacului și atenuarea motilității intestinale (hipokinezia) la persoane în vârstă. Aceasta duce la încetinirea vitezei de absorbție a medicamentelor și, respectiv,

încetinirea timpului de apariție a efectului terapeutic. În același timp, constipațiile la vârstnici, caracterizate prin hipomotilitatea intestinală, pot contribui la creșterea plenitudinii absorbției remediilor medicamentoase datorită aflării îndelungate a preparatelor în TGI.

În rezultat este posibilă intensificarea și prelungirea acțiunii terapeutice a medicamentelor, care, în asociere cu încetinirea eliminării lor, necesită corectarea dozelor și regimelor de administrare.

Remediile ce micșorează motilitatea TGI, așa ca analgezicele opioide și antidepresivele, de asemenea pot influența absorbția la vârstnici.

Studiile microscopice ale materialului bioptic a jejunului la vârstnici a evidențiat micșorarea suprafeței mucoase cu 20%. Importanța clinică a acestui fenomen nu este cunoscută, dar rămâne totuși discutabilă presupunerea că aceasta contribuie la micșorare absorbției preparatelor perorale. Se știe că cu vârsta se micșorează transportul activ al calciului, fierului, tiaminei și vitaminei B_{12}.

Calea transdermală de penetrare a medicamentelor (emplastre cutanate de contact, sisteme transdermale terapeutice) la vârstnici are priorități față de administrarea per os. Totodată cu vârsta se constată îmbătrânirea fiziologică a pielii. Modificările de vârstă ale pielii se încep de la 40 de ani. La vârsta de 60 de ani din motivul atrofiei și proceselor degenerative semnificative se extenuează toate straturile pielii. Se micșorează de asemenea numărul vaselor și permeabilitatea pereților vasculari; au loc dereglări ale microcirculației prin staze, microtromboze, obliterarea capilarelor. Cu regret, există puține date despre influența vârstei asupra absorbției transdermale a substanțelor medicamentoase.

La administrarea subcutanată și intramusculară a medicamentelor la vârstnici de asemenea se observă încetinirea absorbției. Cauzele acestea pot fi scăderea debitului cardiac, micșorarea vitezei circulației sangvine în mușchii striați, modificarea permeabilității pereților vasculari și reducerea activității fizice la persoanele de vârstă înaintată și senilă.

În consecință are loc încetinirea vitezei de absorbție a medicamentelor după injectarea intramusculară, ceea ce contribuie la reducerea vitezei de dezvoltare a efectului terapeutic.

Biodisponibilitatea substanțelor medicamentoase depinde de absorbția și metabolismul presistemic prin peretele TGI și ficat.

Din cauza micșorării metabolismului presistemic, la bolnavii în vârstă biodisponibilitatea este mai mare la așa medicamentele ca propranololul și labetololul, ce posedă un clearance hepatic înalt (tab. 26). Din altă parte, date absolut opuse au fost obținute pentru prazosin. Metabolismul presistemic al preparatelor cu clearance-ul hepatic redus, așa ca teofilina, nu este studiat cu desăvârșire.

Orice modificări în biodisponibilitate pot fi legate cu diferența de vârstă a absorbției. În același timp, argumente clinice vădite ale modificărilor absorbției

cu vârsta nu există şi biodisponibilitatea preparatelor cu clearance-ul hepatic redus clinic nu diferă ca atare de aceea a altor grupe de vârstă.

Tabelul 26

Modificarea farmacocineticii a unor remedii medicamentoase la vârstnici

(după Iu. Belousov şi al., 2002)

Preparatele	Particularităţile farmacocinetice
β-blocantele	Creşterea biodisponibilităţii (pentru β-blocantele lipofile); sporirea C_{max} şi T½ în urma clearance-ului redus.
H_2-blocantele	Creşterea T½ în urma micşorării clearance-ului renal.
Antagoniştii calciului	Creşterea biodisponibilităţii (din cauza micşorării gradului de metabolizare presistemică); creşterea C_{max} şi T½ de 2 ori; micşorarea clearance-ului renal cu ⅓, inclusiv a metaboliţilor activi.
Diureticele	Creşterea T½ cu 30-50% în urma micşorării clearance-ului renal; pentru spironolactonă – formarea metaboliţilor atipici.
Inhibitorii ECA	Creşterea C_{max} şi AUC; micşorarea clearance-ului renal.
Antiinflamatoarele nesteroidiene	Creşterea C_{max} şi T½ în urma micşorării clearance-ului (mai mult de 50% la vârsta de peste 70 de ani).
Glicozidele cardiace	Creşterea C_{max} şi T½ (pentru glicozidele hidrofile) în urma micşorării clearance-ului renal.
Omeprazol	Creşterea biodisponibilităţii şi scăderea clearance-ului.
Teofilină	Creşterea C_{max} şi T½ în urma micşorării clearance-ului cu 30%.

Distribuţia la vârstnici. Tulburările procesului de distribuţie a medicamentelor în organism sunt consecinţe ale proceselor involutive din ţesuturi, motivate de vârstă şi îmbătrânire. Aceasta se manifestă prin modificări histologice din ţesuturi, prin micşorarea componenţei celulare, hipertrofiei şi dereglarea arhitectonicii structurale a ţesuturilor. Componenţa corpului – unul din factorii de bază care pot modifica distribuţia remediilor medicamentoase la vârstnici. Bineînţeles, el este supus modificărilor de vârstă, însă totdeauna are particularităţi individuale. La 80 de ani cantitatea lichidului în organismul uman se micşorează cu 10-15%. Masa musculară de asemenea se micşorează cu vârsta în raport cu masa corporală totală. Aceasta se întâmplă din cauza creşterii relative la cei vârstnici a cantităţii de grăsimi. Comparând grupe de vârstă 18-25 ani şi 65-85 ani, se poate

de menționat creșterea cantității de grăsimi la reprezentanții ultimei grupe cu 18-36% la bărbați și 33-45% la femei. În același timp la oamenii foarte bătrâni este tendința spre micșorare a grăsimilor în masa corporală totală. În orice caz, masa musculară cu vârsta se micșorează la toți indivizii.

Dacă calculăm doza după greutatea sau suprafața totală a corpului, medicamentele hidrosolubile, care se distribuie în fond în lichidul organismului uman și în masa musculară, creează la vârstnici o concentrație mai mare în sânge. Volumul de distribuție a medicamentelor hidrosolubile la vârstnici este mai mic, dar concentrația inițială a lor în plasmă este mărită.

Aceasta a fost demonstrată în baza etanolului: concentrații echivalente de etanol în sânge apăreau la cei vârstnici la doza cu 10-15% mai mică, decât la cei tineri. Tot așa este caracteristic și pentru digoxină, atenolol, cimetidină.

Un tablou absolut opus se observă în cazul medicamentelor lipofile. Volumul de distribuție a lor la vârstnici crește din cauza măririi proporției de grăsimi în masa corporală totală. Prin aceasta se explică mărirea volumului de distribuție a unor barbiturice, tranchilizante, benzodiazepine, neuroleptice fenotiazine.

La persoanele în vârstă viteza și gradul de distribuție a medicamentelor poate să se deregleze din cauza micșorării masei tisulare și arhitectonicii celulare datorate micșorării masei corporale și modificării conținutului ei, de asemenea din cauza tulburărilor circulatorii (micșorarea debitului cardiac cu 1% pe an, vitezei circulației sangvine și redistribuirea circulației regionale a sângelui, modificarea permeabilității tisulare).

La vârstnici se observă micșorarea mesei corporale totale, micșorarea lichidului total și intracelular, a țesutului muscular și substituirea lui cu cel adipos. Modificările de vârstă enumerate ale organismului sunt însoțite la cei vârstnici de majorarea volumului de distribuire a substanțelor lipofile și, invers, de micșorarea lui pentru cele hidrosolubile, polare.

Distribuția medicamentelor este influențată semnificativ de gradul de fixare a lor cu proteinele plasmei. Mai multe comunicări mărturisesc despre micșorarea cu vârsta a nivelului proteinelor plasmatice și, în primul rând, a albuminelor. Așa, la persoanele mai în vârstă de 70 de ani concentrația albuminelor se reduce cu 15%. Concentrația liberă din plasma sangvină reprezintă un indice important de distribuție și excreție a substanțelor medicamentoase. Modificările procesului de legare a substanțelor medicamentoase cu proteinele plasmatice, eritrocitele și alte țesuturi sunt cauzele importante ale variațiilor farmacocineticii la vârstnici. Multe preparate alcaline au afinitate mai înaltă față de α_1-glicoproteinele acide, decât preparatele acide, care au o atracție mai mare către albumine. Cu vârsta concentrația α_1-glicoproteinelor acide crește, de aceea legarea unor substanțe medicamentoase alcaline, așa ca lidocaina și dizopiramida, de asemenea crește.

Însă aceste modificări nu prezintă o aşa importanţă clinică cum, de exemplu, în infarctul miocardic acut. Concentraţia albuminelor în sânge cu vârsta se micşorează cu 10-20%, deoarece maladiile cronice şi imobilitatea, posibil, sunt factori importanţi ce influenţează sinteza albuminelor. În unele cercetări s-a demonstrat că modificările în legarea proteinelor cu preparatele acide este un factor important la pacienţii vârstnici. Aşa, concentraţia medie a naproxenului liber (nefixat) în plasma vârstnicilor este de 2 ori mai mare, decât la cei tineri. În aceste cercetări n-au fost relativ reciproce între concentraţia liberă, eficacitatea şi toxicitatea preparatului, însă s-a convenit totuşi la necesitatea de a micşora doza naproxenului la vârstnici.

Dereglarea distribuţiei medicamentelor poate fi consecinţă a modificărilor circulatorii. Debitul cardiac se reduce cu 1% pe an pe parcursul întregii vieţi. Cu vârsta are loc reducerea circulaţiei sangvine regionale şi perfuziei tisulare. Modificările modului de viaţă a persoanelor de vârstă înaintată (regimul la pat, reducerea activităţii fizice), de asemenea contribuie la dereglările circulatorii şi, legate de ele, modificările în distribuirea medicamentelor.

Metabolismul remediilor medicamentoase la vârstnici

La persoanele în vârstă şi bătrâni se observă o încetinire a biotransformării substanţelor medicamentoase din cauza micşorării masei ficatului prin atrofie (aproximativ cu 30% la persoanele mai mari de 60 de ani), reducerea numărului hepatocitelor active şi majorarea dimensiunelor celor rămase, modificarea ultrastructurii hepatocitelor (majorarea citoplasmei, volumului lizozomilor, suprafeţei reticolului endoplasmatic, reducerea numărului de mitocondrii şi a aparatului Golgi), scăderii activităţii enzimelor microsomiale şi perversităţii metabolismului.

Examinările autoptatelor au demonstrat că masa ficatului după 65 de ani scade cu 18-25%, dar conform datelor ultrasonografiei – cu 11-32%. Circulaţia sangvină hepatică se reduce aproximativ cu 35-45% comparativ cu cea la persoanele tinere şi de vârstă medie. Cu modificările de vârstă ale ficatului şi circulaţiei sangvine hepatice sunt legate şi modificările de vârstă ale clearance-ului unor substanţe medicamentoase, preponderent celor lipofile, care necesită metabolismul pentru a deveni hidrosolubile. Clearance-ul hepatic al medicamentelor depinde de activitatea enzimelor responsabile de biotransformarea lor şi de circulaţia sangvină hepatică ce determină transportul acestora prin ficat. La medicamentele cu clearance-ul hepatic redus (în metabolismul relativ lent în ficat) el este proporţional metabolismului hepatic.

Din cele menţionate mai sus, la vârsta înaintată se micşorează metabolismul presistemic al propranololului şi labetololului, ce se manifestă printr-o viteză mare de eliminare. În mod corespunzător, biodisponibilitatea acestor preparate cu vârsta se majorează. Respectiv, biodisponibilitatea acestor preparate creşte cu vârsta.

Din aceste motive, alte medicamente, care se elimină prin ficat cu o viteză mai mare, de exemplu, blocantele canalelor de calciu, antidepresivele triciclice, majoritatea tranchilizantelor, necesită a fi administrate la vârstnici cu o mare precauţie, deoarece, pentru obţinerea efectului terapeutic şi manifestarea toxicităţii, pot fi suficiente doze mici.

Aşadar, modificările de vârstă ale ficatului, dintr-o parte, contribuie la majorarea biodisponibilităţii substanţelor medicamentoase şi creşterea concentraţiei lor în plasma sangvină; din altă parte - din motivul micşorării clearance-ului hepatic se modifică T½ atât pentru preparatele cu metabolism rapid, cât şi cu metabolism lent.

Cu vârsta se micşorează activitatea microzomală a ficatului ce asigură în special reacţiile de oxidare ale metabolismului, deşi încetinirea oxidării este mai pronunţată la bărbaţi decât la femei; dereglări ale acetilării şi ale altor reacţii sintetice ale metabolismului nu se constată. Ca consecinţă a acesteia este încetinirea sau perversiunea metabolismului unui şir de medicamente, ceea ce majorează riscul complicaţiilor farmacoterapiei. Pentru medicamentele cu metabolismul hepatic rapid micşorarea clearance-ului este rezultatul micşorării circulaţiei regionale hepatice cu 40-50% la persoanele mai mari de 65 de ani.

De rând cu dereglările clearance-ului hepatic al substanţelor medicamentoase se modifică şi reacţiile de biotransformare de tip I (oxidare, reducere, hidroliză) şi de tip II (glucuronizare, acetilare, sulfatare), realizate de enzimele microzomale şi nemicrozomale. De obicei, reacţiile de tip I la vârstnici sunt reduse.

Cu vârsta se micşorează clearance-ul şi se prelungeşte T½ a clordiazepoxidului, diazepamului, clonazepamului, prazepamului, adică a medicamentelor supuse metabolismului oxidativ (tip I) până la formarea metaboliţilor activi. Dimpotrivă, la oxazepam, lorazepam, temazepam eliminarea are loc prin reacţii de conjugare (tip II) şi clearance-ul lor nu se modifică cu vârsta bolnavilor. Aceasta înseamnă că efectul cumulativ sau sedativ de lungă durată la administrarea ultimelor grupe de benzodiazepine este puţin posibil.

Cu vârsta inducţia enzimelor hepatice se reduce la fumatori. De obicei activitatea enzimelor microzomale a ficatului sub influenţa fumatului creşte. Totodată, s-a demonstrat că accelerarea metabolismului antipirinei sub influenţa fumatului la vârstnici se modifică în mod diferit. Intensificarea metabolismului propranololului s-a observat numai la fumătorii tineri şi la persoanele de vârstă medie. Şi invers, clearance-ul teofilinei a crescut şi la fumătorii tineri, şi la cei vârstnici. În felul acesta, micşorarea dozei medicamentului metabolizat numai din considerentele de vârstă poate contribui la un efect terapeutic neadecvat la fumătorii în vârstă.

E necesar de luat în considerare capacitatea unor medicamente de a stimula sau inhiba metabolismul altor substanţe medicamentoase în organismul celor vârstnici. Aşa, administrarea îndelungată (mai mult de 2 săptămâni) a inducto-

rilor metabolismului hepatic (barbituricele, haloperidolul, clorpromazina, amitriptilina, diazepamul) reduce eficacitatea anticoagulantelor indirecte, de aceea în cazul dat ultimele trebuie folosite în doze mai majorate. La suspendarea remediilor medicamentoase care accelerează metabolismul, este necesar neapărat de a micşora dozele anticoagulantelor indirecte pentru a evita complicaţiile hemoragice.

Cele menţionate mai sus sunt caracteristice şi pentru rifampicină, amidopirină, butadionă. La administrarea concomitentă a anticoagulantelor şi hipnoticelor o influenţă mai mică asupra metabolismului hepatic o manifestă nitrazepamul. Administrarea îndelungată a inductorilor metabolismului persoanelor în vârstă poate provoca accelerarea biotransformării acizilor folic şi ascorbic, vitaminelor B_6 şi D, ceea ce contribuie la dezvoltarea macrocitozei, anemiei megaloblastice, hipercolesterolemiei.

Excreţia renală a remediilor medicamentoase la vârstnici

Micşorarea eliminării substanţelor medicamentoase prin rinichi este cea mai permanentă manifestare de vârstă a modificărilor farmacocinetice. Suferă atât filtraţia glomerulară, cât şi secreţia tubulară. Viteza filtraţiei glomerulare, apreciată prin clearance-ul creatininei, la persoanele vârstnice poate să se reducă cu 35-50%.

Cauza fenomenului dat sunt modificările de vârstă: atrofia parenchimului rinichilor, preponderent a stratului cortical, micşorarea numărului de glomerule active, modificarea glomerulelor şi membranei bazale a canaliculilor. Cu vârsta se dezvoltă arteriolo-nefroscleroza arterelor renale ceea ce, începând de la vârsta de 30 de ani, duce la micşorarea funcţiei excretorii a rinichilor în medie cu 1% pe an. Pe lângă aceasta nivelul creatininei în plasma sangvină nu creşte deoarece producerea ei se micşorează proporţional scăderii masei musculare. În această perioadă de vârstă se deregleazǎ considerabil capacitatea funcţională a rinichilor prin micşorarea vitezei filtraţiei glomerulare, încetinirea circulaţiei renale, sporirea fracţiei de filtrare, micşorarea secreţiei tubulare şi sporirea reabsorbţiei.

E stabilit că paralel cu micşorarea vitezei filtraţiei glomerulare are loc pierderea parţială a capacităţilor secretorie şi reabsorbtive de către canalicule. Micşorarea funcţiei renale contribuie la creşterea concentraţiei preparatelor excretate în formă neschimbată, a metaboliţilor activi sau toxici, precum şi la majorarea T½, creând pericolul cumulării medicamentelor, supradozării lor şi sporirii riscului efectelor adverse. Aşadar, vârsta are o importanţă esenţială pentru farmacocinetica medicamentelor. Mai semnificativ, cu vârsta, se modifică T½: la copiii primului an de viaţă T½ este considerabil mai mare, decât la cei adulţi, iar la vârsta înaintată din nou se constată tendinţa spre majorare a T½. Toate acestea necesită corectarea regimelor de dozare a medicamentelor conform T½.

O reducere mai semnificativă este necesară pentru dozele de întreţinere a medicamentelor. Calculul dozei de întreţinere din considerentele de vârstă poate fi efectuat conform formulei:

$$\text{Doza de întreţinere} = \frac{(140 - \text{vârsta}) \times \text{greutatea}^{0,7} \times \text{doza obişnuită pentru adulţi}}{1660}$$

Cel mai frecvent în grupele de vârstă înaintată sunt utilizate preparatele cu influenţă asupra sistemului cardiovascular. Cu precauţie sporită vor fi administrate substanţele hipotensive, deoarece micşorarea bruscă a PA la persoanele vârstnice poate fi motivul dereglării circulaţiei în vasele sclerozate ale organelor vital importante.

În hipertensiunea arterială de lungă evoluţie este iraţional de a tinde de fiecare dată spre o normalizare completă a TA. Necesită un studiu ulterior problema tratamentului hipertensiunii arteriale uşoare şi moderate, riscul consecinţelor cărora la vârsta înaintată, probabil, nu depăşeşte riscul complicaţiilor medicamentoase.

Glicozidele cardiace modifică semnificativ farmacocinetica şi farmacodinamia; semnalele supradozării lor se determină cel puţin în ⅓ cazuri. Aceasta se datorează reducerii volumului de distribuire şi clearance-ului total (inclusiv celui renal) al preparatelor, majorării sensibilităţii pacienţilor către digoxină. Posibilitatea dezvoltării rapide a supradozării se cere a fi considerată la prescrierea glicozidelor cardiace persoanelor de vârstă înaintată, îndeosebi în reducerea funcţiei rinichilor.

E depistată de asemenea micşorarea clearance-ului procainamidei, ce este condiţionată de dereglarea funcţiei rinichilor. Sensibilitatea faţă de diuretice la persoanele de vârstă înaintată este majorată, de aceea poate rapid să se dezvolte hipokaliemia.

Datele despre farmacocinetica teofilinei la persoanele vârstnice sunt contradictorii. Este constatată micşorarea eliminării ei la majorarea concentraţiei în sânge, deşi o astfel de dependenţă la vârsta înaintată lipseşte. E necesar de respectat măsurile de precauţie la prescrierea dozelor mari a preparatului şi, după posibilitate, pentru a evita astfel de fenomene, de determinat concentraţia teofilinei în sânge.

Argumente pentru utilizarea de lungă durată a substanţelor hipolipidemiante la persoanele de vârstă înaintată şi senilă nu sunt, deoarece eficacitatea acestor preparate în profilaxia aterosclerozei coronariene este demonstrată numai la pacienţii de vârstă medie.

Utilizarea anticoagulantelor şi antiagregantelor pentru prevenirea trombozei coronariene şi cerebrale trebuie efectuată numai sub un control minuţios,

deoarece la vârsta înaintată şi senilă se modifică farmacocinetica şi farmacodinamia acestor preparate. Aşa, warfarina, la persoanele vârstnice, inhibă considerabil de pronunţat, sinteza factorilor vitamin-K-dependenţi ai coagulării sângelui, de aceea dozele anticoagulantelor indirecte necesită a fi micşorate de 1,5-2 ori. Există date de încetinire a eliminării acidului acetilsalicilic şi fenilbutazonei la persoanele de vârstă înaintată şi senilă.

Utilizarea largă în practica geriatrică a preparatelor ce ameliorează microcirculaţia şi circulaţia cerebrală, puţin probabil, este justificată, deoarece ele nu preîntâmpină dezvoltarea demenţei senile.

La persoanele de vârstă înaintată se modifică şi farmacocinetica antibioticelor. Penicilinele semisintetice, cefalosporinele mult mai lent se elimină din organism, totodată concentraţia lor în sânge este majorată. Aceste modificări, probabil, sunt datorate micşorării funcţiei rinichilor la cei foarte bătrâni. Este determinată dependenţa directă dintre concentraţia din sânge a unor antibiotice (dibecain, tobramicin, netilmicin, doxaciclin, ampicilin), distribuirea şi eliminarea lor şi funcţia rinichilor la persoanele de vârstă înaintată şi senilă. Dozele a astfel de preparate necesită a fi reduse la filtraţia glomerulară scăzută.

La bătrâneţe deseori se dezvoltă dereglări ale psihicii şi somnului, pentru corectarea cărora sunt folosite substanţele psihotrope, în special benzodiazepinele. Acestea, la persoanele vârstnice, dacă nu sunt considerate particularităţile de vârstă a bolnavilor, provoacă reacţii adverse în 40% cazuri. Unii autori recomandă de a reduce de 2 ori doza benzodiazepinelor la persoanele de vârstă înaintată şi senilă. Farmacocinetica benzodiazepinelor, care se leagă cu acidul glucuronic (oxazepam, nitrazepam, lorazepam, temazepam), la bătrâni nu diferă de aceea la persoanele mai tinere. Totodată, eliminarea clordiazeoxidului, diazepamului la vârsta înaintată încetineşte în rezultatul inhibării metilării oxidative.

La cei împovăraţi de ani din antidepresivele triciclice este dereglată numai eliminarea imipraminei şi dezipraminei. E răspândită părerea că organismului vârstnicilor îi este caracteristic deficitul diferitor vitamine şi minerale. Însă actualmente nu sunt date ce ar mărturisi convingător necesitatea prescrierii vitaminelor persoanelor de vârstă înaintată, deşi există un şir întreg de preparate, în special elaborate pentru ei, ce conţin vitamine şi alte substanţe, calculate din necesitatea zilnică a omului adult sănătos. Actualmente este clar demonstrată necesitatea administrării de către persoanele de vârstă înaintată şi senilă a fierului şi a calciului.

La medicamentele ce necesită corectarea dozei la persoanele în vârstă se referă cele cu acţiune terapeutică restrânsă: glicozidele cardiace, antibioticele aminoglicozidice, de asemenea cefalosporinele, antidiabeticele, antiaritmicele, uricozuricele, AINS.

Aşadar, pentru selectarea dozei şi regimului de dozare a medicamentelor, ce se elimină prin rinichi, e necesar de a supraveghea minuţios clearance-ul creati-

ninei şi cel plasmatic al medicamentelor. La cei vârstnici de obicei se constată o scădere proporţională a clearance-ului creatininei şi clearance-ului plasmatic al medicamentelor, ce se elimină prin rinichi.

Farmacodinamia, acţiunea farmacologică şi terapeutică a medicamentelor la vârstnici au fost studiate mai puţin decât farmacocinetica. Influenţa vârstei asupra sensibilităţii medicamentoase depinde de medicamentele folosite, în afară de aceasta nu întotdeauna există posibilitatea de a măsura răspunsul obţinut. De aceea este foarte dificil de a face generalizări în acest domeniu.

Caracterul influenţei medicamentelor asupra organismului de vârstă înaintată are particularităţi semnificative. Modificările de vârstă ale farmacodinamiei sunt condiţionate prin aceea că la agravarea condiţiilor de distribuire a substanţelor medicamentoase spre ţesuturi, numărul receptorilor specifici se micşorează, iar sensibilitatea lor la acţiune medicamentoasă creşte şi perversează. Prin aceasta se explică caracterul multidirecţional şi greu prognosticat al răspunsului organismului în vârstă la medicamente.

La apariţia reacţiilor perversate la medicamente contribuie activitatea fizică scăzută, consumarea mai redusă a produselor alimentare şi apei, tendinţa la constipaţii, insuficienţa vitaminelor, agravarea vascularizării tisulare şi predominarea relativă în sistemul nervos al vârstnicilor a proceselor de excitare. Aşadar, modificările farmacodinamiei variază în limite largi, dar pot fi determinate şi legităţi generale, caracteristice pacienţilor de vîrstă înaintată:

- Efect sedativ mai pronunţat al benzodiazepinelor;
- Efect hipotensiv mai pronunţat al vasodilatatoarelor;
- Tendinţă spre amplificarea proprietăţilor analgezice şi sedative ale opiaceelor.

Exemple de modificare a farmacodinamiei unor remedii medicamentoase la vârstnici sunt prezentate în tabelul 27.

Tabelul 27

Modificările farmacodinamice ale unor remedii medicamentoase la vârstnici

Grupele preparatelor	Particularităţile farmacodinamiei
1	2
β-blocante	Modificarea sensibilităţii (intensificare sau atenuare). Sporirea efectelor adverse: - din partea SNC (confuzie mintală la administrarea β-blocantelor lipofile); - intensificarea dereglărilor circulaţiei arteriale periferice; - hipotermie.

1	2
H_2-blocante	Sporirea dereglărilor din partea SNC (confuzie mintală)
Inhibitorii enzimei de conversie	Din cauza micşorării activităţii sistemului renin-angiotensin-aldosteron persoanele în vârstă sunt mai puţin sensibile la acţiunea preparatelor hipotensive
Diuretice K-economice	Sporirea hiperkaliemiei
AINS	Intensificarea efectelor adverse (gastrotoxicitate, nefrotoxicitate); pentru indometacină – intensificarea acţiunii asupra SNC; pentru temaxicam – riscul hiperkaliemiei
Diuretice de ansă	Creşterea sensibilităţii la acţiunea hipotensivă şi la dereglările echilibrului electrolitic. Este posibil colapsul circulator şi complicaţiile tromboembolice.

Analgezicele. Persoanele în vârstă deseori utilizează analgezice şi remedii antiinflamatoare cu scop analgezic. Morfina şi meperidina provoacă la ei micşorarea vitezei clearance-ului plasmatic. Gradul de analgezie şi durata ei după administrarea morfinei şi pentazocinei la vârstnici sunt mai pronunţate, decât la cei tineri, totodată efectul se obţine prin administrarea dozei mai mici. La administrare AINS la vârstnici e necesar de a efectua un monitoring minuţios, deoarece la administrarea acestor medicamente creşte riscul apariţiei hiperkaliemiei sau insuficienţei renale, precum şi a hemoragiilor gastrointestinale.

Anticoagulantele. Date despre particularităţile selecţiei dozei şi posibilitatea hemoragiei la administrarea anticoagulantelor indirecte la cei vârstnici sunt contrare. Un studiu a demonstrat la cei vârstnici, comparativ cu cei tineri, o inhibiţie mai pronunţată a sintezei factorilor de coagulare, dependenţi de vitamina K, la concentraţii egale a warfarinei în plasmă. Warfarina trebuie administrată cu precauţie în asociere cu medicamentele, care pot reduce metabolismul ei (de exemplu, cimetidina) sau o deplasează de pe receptorii fixatori proteici (clorpopamida). Vârsta de sine stătătoare nu prezintă contraindicaţie la administrarea anticoagulantelor indirecte, însă aşa stări ca mers nesigur (fitubant), căderi frecvente, ulcer peptic, alcoolism, nerespectarea regimului curativ, pot spori riscul complicaţiilor. Modificarea dozei heparinei cu vârsta nu este necesară.

Remediile cardiovasculare. În structura morbidităţii vârstnicilor predomină afecţiunile cordului şi vaselor. Aceasta contribuie la utilizarea largă a remediilor cardiovasculare în grupa pacienţilor vârstnici.

Modificările sistemului cardiovascular la persoanele de vârstă înaintată duc la creşterea sensibilităţii la vasodilatatoare, remediile hipotensive şi diuretice. Factorii ce predispun la apariţia reacţiilor ortostatice sunt:

- micşorarea debitului cardiac şi elasticităţii vaselor;
- micşorarea sensibilităţii adrenoreceptorilor miocardului la acţiunea stimulantă a catecolaminelor;
- dereglări baroreceptorii ca răspuns la hipotensiune.

Există date că acţiunea furosemidului cu vârsta se micşorează, însă importanţa clinică a acestuia nu este clarificată deplin. La administrarea oricărui diuretic vârstnicii pierd semnificativ mai mult lichid decât cei tineri, şi la ei mai pronunţate sunt hipokaliemia, hiponatriemia şi hipomagniemia.

Administrarea **nitraţilor şi procainamidei** este însoţită de micşorarea TA şi posibil de agravarea mai pronunţată a circulaţiei sangvine cerebrale la vârstnici, decât la cei tineri.

Micşorarea clearance-ului, prelungirea T½ a **remediilor antiaritmice**, ca chinidină, procainamidă şi N-acetilprocainamidă, precum şi micşorarea indexului terapeutic a acestor preparate, predispun la efecte toxice mai frecvente la vârstnici în comparaţie cu cei mai tineri. De aceea pentru ei este foarte importantă monitorizarea concentraţiei remediilor antiaritmice în plasma sangvină.

Modificările de vârstă în cinetica lidocainei, administrată intravenos, sunt minime, însă efectele adverse la vâstnici sunt mai frecvente. Cel mai des apare confuzia mintală, parestezii, dereglarea respiraţiei, hipotensiune şi convulsii.

Deoarece digoxina se distribuie preponderent în ţesutul muscular, dozele ei de saturare trebuie să fie micşorate proporţional vârstei. Deoarece viteza filtrării glomerulare este un indice de bază a clearance-ului creatininei, doza de întreţinere a digoxinei se calculează bazându-se pe acest indice.

Utilizarea **blocantelor canalelor de calciu** a fost studiată la bolnavi în vârstă cu hipertensiune arterială. În comparaţie cu pacienţii mai tineri, prelungirea pe ECG a intervalului P-R după administrarea intravenoasă a verapamilului, la persoanele vârstnice a fost mai pronunţată; aceasta demonstrează că verapamilul, la persoanele categoriei în cauză, influenţează mai pronunţat conductibilitatea miocardului. La persoanele în vârstă a fost constatată, de asemenea, tendinţa spre micşorare pronunţată a TA şi frecvenţei contracţiilor cardiace, ca răspuns la administrarea verapamilului, ceea ce poate fi explicată prin sensibilitate crescută la acţiunea inotropă negativă şi vasodilatatoare a preparatului, precum şi prin micşorarea funcţiilor baroreceptoare. În alt studiu administrarea intravenoasă a diltiazemului a provocat o prelungire marcată a intervalului P-R la tineri în comparaţie cu pacienţii în vârstă.

La persoanele în vârstă mai slab se manifestă acţiunea adrenalinei şi a altor **simpatomimetice** – vârstnicii mai puţin sunt supuşi efectului lor cronotrop. Acţiunea hipotensivă a β-adrenoblocantelor este redusă, iar numărul efectelor adverse la administrarea lor creşte.

Cu scopul determinării influenţei vârstei asupra mecanismelor de modificare a reacţiilor **receptorilor β-adrenergici** s-au studiat diferite posibilităţi: micşo-

rarea numărului receptorilor hipersensibili, reducerea afinității receptorilor față de agoniști, modificarea activității adenilatciclazei, scăderea activității AMPc-dependente a proteinkinazei. Sensibilitatea și afinitatea β-adrenoreceptorilor a limfocitelor umane față de agoniști cu vârsta nu se majorează, însă la cei vârstnici, în comparație cu persoanele mai tinere, s-a determinat o scădere a concentrației și activității adenilatciclazei. Datele obținute mărturisesc despre modificările de vârstă la interacțiunea dintre receptorii β-adrenergici și stimularea producției alaninaminotransferazei, ce contribuie la legarea receptorului cu adenilatciclaza.

Studierea funcției **receptorilor α-adrenergici** n-a depistat modificări esențiale, însă cu vârsta este posibilă o micșorare neînsemnată a numărului și afinității receptorilor.

Așadar, indiferent de faptul că studiul modificărilor de vârstă și farmacologiei stărilor adrenergice sunt destul de rezultative, răspunsul la administrarea fiecărui medicament este strict individual. În dependență de el medicul trebuie să corecteze doza medicamentului.

Remediile psihotrope. Foarte des preparatele psihotrope sunt indicate la vârstnici incorect. Selectarea neurolepticelor pentru tratamentul psihozelor, stărilor paranoidale și excitației în asociere cu demența senilă depinde de sindroamele care necesită a fi tratate și de starea generală a pacientului. Răspunsul la tratamentul medicamentos nu întotdeauna este pronosticat, de aceea tratamentul necesită a fi inițiat cu doze mici ale preparatelor și minuțios de titrat dozele. La persoanele în vârstă, ca răspuns la administrarea remediilor psihotrope, foarte des apar efecte adverse ca delir, dereglări extrapiramidale, aritmii și hipotensiune ortostatică. Nu sunt rare cazurile de diskinezii tardive, deseori ireversibile. Distoniile acute mai frecvent se întâlnesc la pacienții mai tineri, atunci când cu vârsta crește numărul reacțiilor coreiforme.

Din cauza modificărilor de vârstă a ficatului, metabolismul multor antidepresante, mai ales a aminelor terțiare (amitriptilină, imipramina și metaboliții lor) se dereglează. La bolnavii de vârstă înaintată, ce utilizează aceste medicamente, mai frecvent apar efecte adverse, printre care cele mai dese sunt hipotensiunea posturală, retenția urinei și acțiunea sedativă. Preparatele în cauză necesită administrare în doze mici și înainte de somn. La majorarea dozei și perioadei de înjumătățire a preparatelor psihotrope, inclusiv antidepresivelor și benzodiazepinelor, apare mers nesigur și, ca consecință, căderi și fracturi ale extremităților.

La vârstnici mai ușor decât la tineri, apar reacții acute ale SNC la administrarea benzodiazepinelor. Efectul sedativ la vârstnici se manifestă la administrarea dozelor mai mici ale diazepamului și la concentrația mai redusă a lui în sânge. Chiar la farmacocinetica neschimbată, vârstnicii sunt mai sensibili la nitrozepam. Toxicitatea flurazepamului se manifestă la vârstnici deja la administrarea dozelor medii a preparatului și, chiar la dezvoltarea toleranței în urma administrării îndelungate, doza preparatului trebuie micșorată.

- micşorarea debitului cardiac şi elasticităţii vaselor;
- micşorarea sensibilităţii adrenoreceptorilor miocardului la acţiunea stimulantă a catecolaminelor;
- dereglări baroreceptorii ca răspuns la hipotensiune.

Există date că acţiunea furosemidului cu vârsta se micşorează, însă importanţa clinică a acestuia nu este clarificată deplin. La administrarea oricărui diuretic vârstnicii pierd semnificativ mai mult lichid decât cei tineri, şi la ei mai pronunţate sunt hipokaliemia, hiponatriemia şi hipomagniemia.

Administrarea **nitraţilor şi procainamidei** este însoţită de micşorarea TA şi posibil de agravarea mai pronunţată a circulaţiei sangvine cerebrale la vârstnici, decât la cei tineri.

Micşorarea clearance-ului, prelungirea T½ a **remediilor antiaritmice,** ca chinidină, procainamidă şi N-acetilprocainamidă, precum şi micşorarea indexului terapeutic a acestor preparate, predispun la efecte toxice mai frecvente la vârstnici în comparaţie cu cei mai tineri. De aceea pentru ei este foarte importantă monitorizarea concentraţiei remediilor antiaritmice în plasma sangvină.

Modificările de vârstă în cinetica lidocainei, administrată intravenos, sunt minime, însă efectele adverse la vâstnici sunt mai frecvente. Cel mai des apare confuzia mintală, parestezii, dereglarea respiraţiei, hipotensiune şi convulsii.

Deoarece digoxina se distribuie preponderent în ţesutul muscular, dozele ei de saturare trebuie să fie micşorate proporţional vârstei. Deoarece viteza filtrării glomerulare este un indice de bază a clearance-ului creatininei, doza de întreţinere a digoxinei se calculează bazându-se pe acest indice.

Utilizarea **blocantelor canalelor de calciu** a fost studiată la bolnavi în vârstă cu hipertensiune arterială. În comparaţie cu pacienţii mai tineri, prelungirea pe ECG a intervalului P-R după administrarea intravenoasă a verapamilului, la persoanele vârstnice a fost mai pronunţată; aceasta demonstrează că verapamilul, la persoanele categoriei în cauză, influenţează mai pronunţat conductibilitatea miocardului. La persoanele în vârstă a fost constatată, de asemenea, tendinţa spre micşorare pronunţată a TA şi frecvenţei contracţiilor cardiace, ca răspuns la administrarea verapamilului, ceea ce poate fi explicată prin sensibilitate crescută la acţiunea inotropă negativă şi vasodilatatoare a preparatului, precum şi prin micşorarea funcţiilor baroreceptoare. În alt studiu administrarea intravenoasă a diltiazemului a provocat o prelungire marcată a intervalului P-R la tineri în comparaţie cu pacienţii în vârstă.

La persoanele în vârstă mai slab se manifestă acţiunea adrenalinei şi a altor **simpatomimetice** – vârstnicii mai puţin sunt supuşi efectului lor cronotrop. Acţiunea hipotensivă a β-adrenoblocantelor este redusă, iar numărul efectelor adverse la administrarea lor creşte.

Cu scopul determinării influenţei vârstei asupra mecanismelor de modificare a reacţiilor **receptorilor β-adrenergici** s-au studiat diferite posibilităţi: micşo

rarea numărului receptorilor hipersensibili, reducerea afinității receptorilor față de agoniști, modificarea activității adenilatciclazei, scăderea activității AMPc-dependente a proteinkinazei. Sensibilitatea și afinitatea β-adrenoreceptorilor a limfocitelor umane față de agoniști cu vârsta nu se majorează, însă la cei vârstnici, în comparație cu persoanele mai tinere, s-a determinat o scădere a concentrației și activității adenilatciclazei. Datele obținute mărturisesc despre modificările de vârstă la interacțiunea dintre receptorii β-adrenergici și stimularea producției alaninaminotransferazei, ce contribuie la legarea receptorului cu adenilatciclaza.

Studierea funcției **receptorilor α-adrenergici** n-a depistat modificări esențiale, însă cu vârsta este posibilă o micșorare neînsemnată a numărului și afinității receptorilor.

Așadar, indiferent de faptul că studiul modificărilor de vârstă și farmacologiei stărilor adrenergice sunt destul de rezultative, răspunsul la administrarea fiecărui medicament este strict individual. În dependență de el medicul trebuie să corecteze doza medicamentului.

Remediile psihotrope. Foarte des preparatele psihotrope sunt indicate la vârstnici incorect. Selectarea neurolepticelor pentru tratamentul psihozelor, stărilor paranoidale și excitației în asociere cu demența senilă depinde de sindroamele care necesită a fi tratate și de starea generală a pacientului. Răspunsul la tratamentul medicamentos nu întotdeauna este pronosticat, de aceea tratamentul necesită a fi inițiat cu doze mici ale preparatelor și minuțios de titrat dozele. La persoanele în vârstă, ca răspuns la administrarea remediilor psihotrope, foarte des apar efecte adverse ca delir, dereglări extrapiramidale, aritmii și hipotensiune ortostatică. Nu sunt rare cazurile de diskinezii tardive, deseori ireversibile. Distoniile acute mai frecvent se întâlnesc la pacienții mai tineri, atunci când cu vârsta crește numărul reacțiilor coreiforme.

Din cauza modificărilor de vârstă a ficatului, metabolismul multor antidepresante, mai ales a aminelor terțiare (amitriptilină, imipramina și metaboliții lor) se dereglează. La bolnavii de vârstă înaintată, ce utilizează aceste medicamente, mai frecvent apar efecte adverse, printre care cele mai dese sunt hipotensiunea posturală, retenția urinei și acțiunea sedativă. Preparatele în cauză necesită administrare în doze mici și înainte de somn. La majorarea dozei și perioadei de înjumătățire a preparatelor psihotrope, inclusiv antidepresivelor și benzodiazepinelor, apare mers nesigur și, ca consecință, căderi și fracturi ale extremităților.

La vârstnici mai ușor decât la tineri, apar reacții acute ale SNC la administrarea benzodiazepinelor. Efectul sedativ la vârstnici se manifestă la administrarea dozelor mai mici ale diazepamului și la concentrația mai redusă a lui în sânge. Chiar la farmacocinetica neschimbată, vârstnicii sunt mai sensibili la nitrozepam. Toxicitatea flurazepamului se manifestă la vârstnici deja la administrarea dozelor medii a preparatului și, chiar la dezvoltarea toleranței în urma administrării îndelungate, doza preparatului trebuie micșorată.

Principiile generale de indicare a remediilor medicamentoase la vârstnici nu se deosebesc de cele pentru alte grupe de vârstă. Particularitatea constă în aceea că oamenii de vârsta înaintată, de regulă, suferă concomitent de câteva maladii, ce necesită administrarea concomitentă a mai multor medicamente. Ca rezultat se modifică răspunsul la medicamente, crește posibilitatea apariției efectelor adverse. Toate acestea cer monitorizarea menuțioasă a tratamentului cu medicamente. La vârstnici este mai complicat a pronostica rezultatele tratamentului. În afară de aceasta, la această categorie de bolnavi dereglările în sistemul homeostazei sporește riscul apariției reacțiilor toxice.

Scopul principal al tratamentului pacienților vârstnici este înlăturarea sau atenuarea simptomelor morbide (patologice) și ameliorarea calității de viață.

Principiile generale de administrare a remediilor medicamentoase la pacienții în vârstă sunt:

1. Înainte de inițierea tratamentului de stabilit exact diagnosticul și de constatat necesitatea indicării medicamentelor, deoarece nu toate maladiile la vârstnici necesită tratamentul medicamentos.
2. De clarificat minuțios toate condițiile administrării medicamentelor de către bolnavi:
   - bolnavul poate obține recomandări și tratament de la câțiva medici, de aceea informațiile despre terapia deja efectuată vor permite evitarea interacțiunilor medicamentoase nedorite;
   - fumatul, alcoolul, cafeaua pot contribui la intensificarea acțiunii medicamentelor.
3. De cunoscut bine mecanismul de acțiune a medicamentului indicat:
   - de memorizat posibilitățile modificărilor de vârstă în distribuția substanțelor medicamentoase;
   - de indicat medicamentele bine studiate.
4. De inițiat tratamentul cu doze mici ale medicamentului:
   - doza standard deseori este mare pentru pacienții vârstnici;
   - influența vârstei asupra metabolismului hepatic al substanțelor medicamentoase nu întotdeauna este previzibilă, însă excreția renală a medicamentelor și metaboliților lor scade cu vârsta;
   - bolnavii în vârstă sunt mai sensibili la medicamente ce influențează SNC (psihotrope– tranchilizante, antidepresante), cardiovascular (glicozide cardiace, antihipertensive) etc.
5. De titrat dozele până la efectul necesar:
   - de determinat efectul terapeutic realizabil;
   - treptat de a obține doza, administrarea căreia prezintă un anumit rezultat terapeutic; dacă nu se reușește atingerea efectului dorit, atunci se

recurge la folosirea dozei maxim tolerată (când mărirea ulterioară a ei duce la apariția efectelor adverse);

- în unele cazuri tratamentul asociat este mai adecvat și eficient, însă la acești pacienți este necesar de realizat foarte prudent și cu multă grijă (minuțiozitate), doze de debut mici și majorarea treptată a lor se recomandă în cazul indicării preparatelor sedative, antipsihotice, antidepresive, anticolinergice, antihipertensive și a digoxinei.

6. De redus regimul de administrare a medicamentelor, de asigurat fidelitatea la tratament:

- de evitat regimuri complicate de dozare; cel mai preferabil este administrarea medicamentului de 1-2 ori pe zi, după posibilitate de evitat administrarea formelor medicamentoase lichide (vederea slabă, tremorul mâinilor – greutăți în dozarea medicamentului; e redus controlul ermetizării flaconului – modificarea concentrației preparatului, impurificarea sau degradarea lui);
- de instruit minuțios pacientul și rudele acestuia referitor la administrarea medicamentelor;
- de explicat necesitatea prescrierii medicamentelor;
- de propus înregistrarea administrărilor de medicamente, pentru a evita utilizarea sau repetarea administrării la timpul indicat;
- în mod permanent de controlat respectarea de către pacient a regimului de administrare a medicamentelor.

Administrarea de durată a benzodiazepinelor, digoxinei, corticosteroizilor locali, preparatelor antihipertensive, laxativelor și preparatelor antiulceroase se va efectua sub un control minuțios. Există cîteva reguli simple pentru prescrierea rațională a acestor preparate:

- Determinarea exactă a diagnosticului pînă la debutul prescrierii preparatelor;
- Determinarea punctului final al tratamentului;
- Selectarea tratamentului, prin analiza atît a metodelor farmacologice, cît și a celor nefarmacologice;
- Aprecierea raspunsului față de punctul final;
- Analiza tuturor preparatelor medicamentoase și sistarea lor la prima ocazie;
- Utilizarea, în măsura posibilităților, a unui număr minim de preparate medicamentoase și a unui număr minim de doze zilnice.

Neluînd în considerare necesitatea administrării precaute, un șir de preparate medicamentoase cu eficacitate dovedită sunt utilizate neadecvat la pacienții de vîrstă înaintată, spre exemplu:

- Acidul acetilsalicilic este indicat doar la 50% din pacienții pe care i-ar putea ajuta;

- β-adrenoblocantele în perioada postinfarct sunt administrate doar la 50% din pacienții, la care ele sunt indicate;
- doar 15-45% din pacienții cu fibrilație atrială și lipsa contraindicațiilor primesc warfarină;
- multor pacienți, care suferă de angor pectoral sau care au suportat infarc miocardic, nu li se indică preparate pentru tratamentul hipercolesterolemiei;
- mulți pacienți, care suferă de osteoporoză, nu sunt examinați și tratați adecvat;
- în multe cazuri, pacienții cu hipertensiune arterială sunt tratați neadecvat.

Selectarea tratamentului eficient și a dozelor adecvate pot majora calitatea vieții pacientului și-i pot permite să ducă un mod de viață normal.

Mai jos prezentăm particularitățile utilizării preparatelor medicamentoase la pacienții de vîrstă înaintată (tabelul 28).

Tabelul 28

Particularitățile utilizării preparatelor medicamentoase la pacienții de vîrstă înaintată

Preparatele medicamentoase și grupele farmacologice	Particularitățile farmacocineticii și reacțiile adverse la pacienții de vîrstă înaintată	Particularitățile utilizării și regimul de dozare la pacienții de vîrstă înaintată
1	2	3
Ganglioblocantele		
Azametoniu bromură	Pericol înalt de dezvoltare a efectelor adverse (colaps, ischemia miocardului, tromboze, atonie intestinală și a vezicii urinare, creșterea presiunii intraoculare)	Cu precauție
Hexametoniu benzosulfonat	Pericol înalt de dezvoltare a efectelor adverse (colaps, ischemia miocardului, tromboze, atonie intestinală și a vezicii urinare, creșterea presiunii intraoculare)	Cu precauție

1	2	3
Simpatoliticele		
Guanetidină	Pericol înalt de dezvoltare a efectelor adverse (hipotensiunii), poate fi încetinită eliminarea	Poate fi necesară micşorarea dozei
Rezerpină	Pericol înalt de dezvoltare a efectelor adverse (hipotensiunii), poate fi încetinită eliminarea	Poate fi necesară micşorarea dozei
α – adrenoblocantele		
Alfuzosină	Absorbţia este accelerată, biodisponibilitatea şi concentraţia maximă sunt mai mari, volumul de distribuţie este micşorat	Este necesar de redus doza de două ori
Doxazosină	Farmacocinetica nu se modifică, dar creşte pericolul reacţiilor adverse	Este necesar de redus doza
Prazosină	$T_{½}$ creşte, se majorează pericolul hipotermiei şi a efectelor adverse favorizate de hipotensiune	Lipsa datelor
Tamsulosin	Pericol înalt de dezvoltare a efectelor adverse	Lipsa datelor
Terazosin	Pericol înalt de hipotensiune	Lipsa datelor
Fentolamină	Pericol înalt de hipotermie	Lipsa datelor
β – adrenoblocantele		
Pericol înalt de dezvoltare a efectelor adverse (dereglări psihice, îndeosebi în cazul utilizării preparatelor lipofile, dereglări ale circulaţiei periferice, hipotermie)		
Atenolol	Biodisponibilitatea majorată	Este necesar de micşorat doza
Acebutolol	Lipsa datelor	Doza nu trebuie să depăşească 800 mg/24 ore
Betaxolol	Lipsa datelor	Doza iniţială nu trebuie să depăşească 5 mg/24 ore
Bisoprolol	Biodisponibilitatea majorată	Ajustarea dozei de obicei nu este necesară

1	2	3
Carvedilol	Lipsa datelor	Lipsa datelor
Labetolol	Posibil efect cardiodepresiv exprimat și hipotermie	Lipsa datelor
Metoprolol	Lipsa datelor	Doza inițială nu trebuie să depășească 50 mg/24 ore
Nadolol	Lipsa datelor	Lipsa datelor
Nebivolol	Lipsa datelor	Lipsa datelor
Oxprenolol	Fară particularități	Lipsa datelor
Pindolol	$T_{½}$ crește, la administrarea de durată se acumulează în organism, durata acțiunii este majorată	Este necesar de micșorat doza și numărul de administrări (pînă la o dată/zi)
Propranolol	Lipsa datelor	Lipsa datelor
Sotalol	Lipsa datelor	Lipsa datelor
Timolol	Lipsa datelor	Lipsa datelor
Celiprolol	Lipsa datelor	Lipsa datelor
Esmolol	Sensibilitatea pentru preparat este diminuată, eliminarea încetinită	Poate fi necesară ajustarea dozei
Activatorii canalelor de potasiu		
Minoxidil	Biodisponibilitatea majorată, excreția renală diminuată, pericol majorat de hipotermie, efect hipotensiv accentuat	Este necesar de micșorat doza
Antagoniștii canalelor de calciu		
Blocantele canalelor de calciu de tipul I (fenilalchilamine)		
Verapamil	$T_{½}$ crește, concentrația maximă majorată cu 25%	Doza nu trebuie să depășească 120 mg/24 ore
Blocantele canalelor de calciu de tipul II (dihidropiridine)		
Amlodipină	$T_{½}$ și concentrația plasmatică sunt majorate, majorarea pericolului efectelor adverse favorizate de hipotensiune	Poate fi necesară ajustarea dozei

1	2	3
Benidipină	Lipsa datelor	Lipsa datelor
Isradipină	Biodisponibilitatea este majorată	Poate fi necesară micşorarea dozei
Lacidipină	Se poate micşora clearance-ul renal şi majora $T_{1/2}$	Poate fi necesară micşorarea dozei
Nicardipină	Biodisponibilitatea este majorată	Doza iniţială nu trebuie să depăşească 60 mg/24 ore
Nilvadipină	Se poate micşora clearance-ul renal şi majora $T_{1/2}$	Poate fi necesară micşorarea dozei
Nimodipină	$T_{1/2}$ poate fi prelungit, concentraţia de echilibru în plasma sangvină creşte aproximativ de două ori, pericol înalt de hipotensie	Poate fi necesară micşorarea dozei
Nisoldipină	Se poate micşora clearance-ul renal şi majora $T_{1/2}$	Poate fi necesară micşorarea dozei
Nitrendipină	Se poate micşora clearance-ul renal şi majora $T_{1/2}$	Doza iniţială de două ori mai mică
Nifedipină	Biodisponibilitatea şi $T_{1/2}$ sunt majorate, majorarea pericolului efectelor adverse	Se recomandă doze mai mici, doza iniţială – de două ori mai mică
Felodipină	Este majorată concentraţia în plasma sangvină, la 76 ani clearance-ul constituie 45% din valoarea clearance-ului la 26 ani	Doza iniţială de două ori mai mică
Blocantele canalelor de calciu de tipul III (benzotiazepine)		
Diltiazem	$T_{1/2}$ se poate majora	La iniţierea tratamentului se recomandă administrarea de două ori/24 ore
Preparatele antihipertensive cu acţiune centrală		
Agoniştii α_2 – adrenoreceptorilor centrali		
Guanfacină	Este diminuată excreţia renală a preparatului şi majorată sensibilitatea către acţiunile sedativă şi hipotensivă a lui	Poate fi necesară micşorarea dozei

1	2	3
Clonidină	Este posibilă diminuarea excreției renale și cumularea, are loc majorarea sensibilității pentru acțiunile sedativă și hipotensivă a preparatului	Este necesară micșorarea de două ori a dozei (pînă la 0,0375 mg de 3 ori/24 ore)
Metildopa	Are loc majorarea sensibilității pentru acțiunile sedativă și hipotensivă a preparatului	Doza inițială trebuie micșorată de două ori (pînă la 250 mg/24 ore)
Agoniștii receptorilor imidazolinici		
Moxonidină	Fără particularități	Lipsa datelor
Rilmenidină	$T_{1/2}$ crește de la 8 la 13 ore la persoanele mai în vîrstă de 70 de ani	Lipsa datelor
Inhibitorii enzimei de conversie		
Sensibilitatea față de IEC poate fi redusă datorită diminuării activității reninei, însă aceasta poate fi compensată prin diminuarea excreției preparatelor de către rinichi; la pacienții cu insuficiență cardiacă poate duce la înrăutățirea funcțiilor renale		
Benazepril	Lipsa datelor	Lipsa datelor
Captopril	Are loc cumularea	Doza inițială trebuie micșorată de două ori (12,5 mg/24 ore)
Lisinopril	C_{max} și AUC sunt majorate	Este necesar de redus doza inițială pînă la 2,5 mg/24 ore
Moexipril	C_{max} și AUC sunt majorate cu 30%	Nu este necesar de micșorat doza
Perindopril	Excreția renală este diminuată, are loc încetinirea eliminării perindoprilatului din organism	Cu precauție
Ramipril	C_{max} și AUC sunt majorate, are loc diminuarea excreției renale și cumularea	Doza inițială trebuie să fie 1,25 mg/24 ore, de menținere – 2,5 mg/24 ore, maximă – 5 mg/24 ore

1	2	3
Spirapril	Lipsa datelor	Lipsa datelor
Trandolapril	Fără particularități	Lipsa datelor
Fosinopril	Fără particularități	Lipsa datelor
Chinapril	C_{max} și AUC sunt majorate	Doza inițială trebuie micșorată de două ori (2,5 mg/24 ore), doza de menținere – 5-10 mg/24 ore, maximă – 20 mg/24 ore
Cilazapril	Lipsa datelor	Doza inițială nu trebuie să depășească 1,25 mg/24 ore
Enalapril	Lipsa datelor	Doza inițială nu trebuie să depășească 1,25 mg/24 ore
Blocantele receptorilor angiotensinei II		
Valsartan	Biodisponibilitatea este majorată	Lipsa datelor
Irbesartan	Lipsa datelor	Lipsa datelor
Candesartan	C_{max} este majorată	Lipsa datelor
Lozartan	Fără particularități	Lipsa datelor
Telmisartan	Lipsa datelor	Lipsa datelor
Eprosartan	Lipsa datelor	Lipsa datelor
Nitrații		
Isosorbid dinitrat Isosorbid mononitrat Nitroglicerina	Este posibilă diminuarea excreției renale, sensibilitatea către acțiunea hipotensivă este majorată	Lipsa datelor
Vasodilatatoarele periferice cu acțiune directă		
Hidralazina	$T_{½}$ este prelungit, sensibilitatea către acțiunea hipotensivă este majorată	Este necesar de redus doza
Diazoxid	$T_{½}$ este prelungit	Poate fi necesară reducerea dozei

1	2	3
Sulfat de magneziu	Lipsa datelor	Lipsa datelor
Molsidomina	Lipsa datelor	Lipsa datelor
Nitroprusiat de sodiu	Excreția renală este micşorată, sensibilitatea către acțiunea hipotensivă este majorată	Lipsa datelor
Diureticele		
Inhibitorii carboanhidrazei		
Acetazolamidă	Lipsa datelor	Lipsa datelor
De ansă		
Bumetanidă	$T_{½}$ este prelungit, este majorat pericolul hipotensiunii arteriale, dereglărilor hidroionice, tromboemboliei	Lipsa datelor
Furosemid	$T_{½}$ este prelungit, este majorat pericolul hipotensiunii posturale, colapsului, dereglărilor hidroionice, tromboemboliei, alterării funcției hepatice	Lipsa datelor
Acid etacrinic	$T_{½}$ este prelungit, este majorat pericolul hipotensiunii posturale, colapsului, dereglărilor hidroionice, tromboemboliei	Este necesar de redus doza
Tiazidice		
Are loc majorarea sensibilității către acțiunea hipotensivă şi dereglările echilibrului hidroionic, este majorat pericolul apariției efectelor adverse, în special al hipotensiunei ortostatice după alimentare		
Hidroclortiazida	$T_{½}$ este prelungit, are loc majorarea sensibilității către acțiunea hipotensivă şi dereglările echilibrului hidroionic, este majorat pericolul apariției efectelor adverse, în special al hipotensiunii ortostatice după alimentare	Este necesară reducerea de două ori a dozei inițiale
Indapamida	Majorarea sensibilității către acțiunea hipotensivă şi dereglările echilibrului hidroionic	Lipsa datelor

1	2	3
Clortalidon	$T_{½}$ este prelungit, are loc majorarea sensibilității către acțiunea hipotensivă și dereglările echilibrului hidroionic	Lipsa datelor
Economisitoare de potasiu		
Amilorid	$T_{½}$ este prelungit, majorarea pericolului hiperpotasemiei	Poate fi necesară reducerea dozei
Spironolactona	Are loc cumularea, majorarea pericolului hiperpotasemiei	Este necesar de micșorat doza (se recomandă doza de debut minimă)
Triamteren	Majorarea pericolului hiperpotasemiei	Este necesar de micșorat doza
Glicozidele cardiace		
Digitoxină	Eliminarea este încetinită, are loc majorarea pericolului apariției efectelor adverse	Poate fi necesară reducerea dozei
Digoxina	Absorbția este încetinită, $T_{½}$ este prelungit, excreția renală este diminuată, are loc majorarea pericolului apariției efectelor adverse și a sindromului de lipsă	Este necesar de micșorat doza în concordanță cu clearance-ul creatininei, doza medie constituie 0,0625 – 0,125 mg/24 ore, maximă – 0,25 mg/24 ore
Corglicon	Lipsa datelor	Lipsa datelor
Lanatozida C	Lipsa datelor	Lipsa datelor
Oubain (strofantina G)	Lipsa datelor	Lipsa datelor
Strofantina K	Lipsa datelor	Este necesar de micșorat doza
Preparatele cu influență asupra metabolismului energetic		
Trimetazidină	Lipsa datelor	Lipsa datelor
Statinele		
Atorvastatină	Lipsa datelor	Lipsa datelor

1	2	3
Lovastatină	Lipsa datelor	Lipsa datelor
Pravastatină	Lipsa datelor	Doza inițială nu trebuie să depășească 5 mg/24 ore
Simvastatină	Lipsa datelor	Doza inițială nu trebuie să depășească 5 mg/24 ore
Fluvastatină	Lipsa datelor	Lipsa datelor
Fibrații		
Bezafibrat	Lipsa datelor	Lipsa datelor
Gemfibrozil	Se micșorează excreția renală, are loc cumularea	Este necesar de redus doza
Fenofibrat	Lipsa datelor	Lipsa datelor
Ciprofibrat	$T_{½}$ este prelungit	Lipsa datelor
Etofibrat	Lipsa datelor	Lipsa datelor
Acidul nicotinic și derivații lui		
Acipimox	Lipsa datelor	Lipsa datelor
Acid nicotinic	Are loc cumularea, care poate fi acompaniată de hipotonie arterială	Lipsa datelor
Antioxidantele		
Probucol	Are loc cumularea	Lipsa datelor
Sechestrantele acizilor biliari		
Colestiramină	Majorarea pericolului efectelor adverse din partea tractului gastro-intestinal și a acțiunii nefavorabile asupra proceselor trofice	Lipsa datelor
Colestipol	Majorarea pericolului efectelor adverse din partea tractului gastro-intestinal și a acțiunii nefavorabile asupra proceselor trofice	Lipsa datelor
Anticoagulantele directe		
Heparină sodică	Lipsa datelor	Lipsa datelor

1	2	3
Dalteparină sodică	Lipsa datelor	Lipsa datelor
Nadroparină calciu	Lipsa datelor	Lipsa datelor
Reviparină sodică	Lipsa datelor	Lipsa datelor
Tinzaparină sodică	Lipsa datelor	Lipsa datelor
Fondaparinux sodic	Lipsa datelor	Lipsa datelor
Enoxaparină sodică	$T_{½}$ creşte de la 4 la 6-7 ore	Ajustarea dozei nu este necesară
Antagoniştii direcţi specifici ai trombinei		
Argatroban	Lipsa datelor	Lipsa datelor
Hirulog (bivaluridină)	Lipsa datelor	Lipsa datelor
Efegatran	Lipsa datelor	Lipsa datelor
Anticoagulantele indirecte		
Acenocumarol	Lipsa datelor	Lipsa datelor
Warfarină	Lipsa datelor	Doza iniţială nu trebuie să depăşească 5 mg/24 ore
Fenindionă	Lipsa datelor	Este necesar de micşorat doza
Biscumacetat de etil	Lipsa datelor	Cu precauţie
Antiagregantele		
Abciximab	Lipsa datelor	Lipsa datelor
Acid acetilsalicilic	Lipsa datelor	Cu precauţie
Dipiridamol	Lipsa datelor	Lipsa datelor
Clopidogrel	Lipsa datelor	Lipsa datelor
Ticlopidină	Cu vîrsta are loc diminuarea clearance-ului plasmatic	Ajustarea dozei nu este necesară
Tirofiban	Lipsa datelor	Lipsa datelor
Eptifibatid	Lipsa datelor	Lipsa datelor
Fibrinoliticele		
Alteplază	Majorarea pericolului hemoragiilor	Cu precauţie
Prourochinază	Majorarea pericolului hemoragiilor	Cu precauţie
Streptodecază	Majorarea pericolului hemoragiilor	Cu precauţie

1	2	3
Streptochinază	La pacienţii mai în vîrstă de 75 de ani este majorat pericolul hemoragiilor şi a anevrismei disecante de aortă	Cu precauţie
Tenecteplază	Majorarea pericolului hemoragiilor	Cu precauţie
Urochinază	Majorarea pericolului hemoragiilor	Cu precauţie
Preparatele antiaritmice		
Ajmalină	Lipsa datelor	Lipsa datelor
Alapinină (lapaconitină hidrobromură)	Lipsa datelor	Lipsa datelor
Disopiramidă	Este posibilă diminuarea excreţiei renale, are loc majorarea pericolului efectelor adverse anticolinergice (xerostomie, retenţie urinară)	Poate fi necesară micşorarea dozei
Lidocaină	Este posibilă încetinirea excreţiei renale, cumularea, majorarea pericolului efectelor adverse	Este necesar de micşorat doza
Mexiletină	Lipsa datelor	Lipsa datelor
Moracizină	Ca rezultat al diminuării excreţiei renale are loc încetinirea eliminării	Este necesar de micşorat doza
Procainamidă	Este posibilă încetinirea eliminării cu urina, are loc majorarea pericolului hipotensiunii arteriale	Poate fi necesară micşorarea dozei
Propafenonă	Lipsa datelor	Sunt necesare doze de debut mai mici
Fenitoină	Lipsa datelor	Lipsa datelor
Flecainidă	$T_{1/2}$ este majorat, este posibilă diminuarea excreţiei renale, are loc majorarea pericolului acţiunii aritmogene	Este necesar de micşorat doza
Encainidă	Este posibilă diminuarea excreţiei renale	Poate fi necesară micşorarea dozei sau majorarea intervalelor între prize

1	2	3
Etacizină	Lipsa datelor	Lipsa datelor
Preparatele antiaritmice de clasa II (β – adrenoblocantele)		
Vezi β – adrenoblocantele	Lipsa datelor	Lipsa datelor
Preparatele antiaritmice de clasa III (remediile care prelungesc repolarizarea)		
Amiodaronă	Are loc majorarea pericolului dereglărilor funcției glandei tiroide, ataxiei și altor efecte neurotoxice	Este necesar de micșorat doza
Bretiliu tosilat	Excreția renală ese diminuată, are loc majorarea pericolului efectelor adverse	Este necesară micșorarea dozei sau majorarea intervalelor între prize
Nibentan	Lipsa datelor	Lipsa datelor
Preparatele antiaritmice de clasa IV (antagoniștii canalelor de calciu)		
Vezi antagoniștii canalelor de calciu de tipurile I și II	Lipsa datelor	Lipsa datelor
Preparatele antiaritmice neclasificate		
Clorură de potasiu	Lipsa datelor	Lipsa datelor
Adrenomimeticele		
α – și β – adrenomimeticele		
Norepinefrină	Lipsa datelor	Lipsa datelor
Epinefrină	Lipsa datelor	Lipsa datelor
β – adrenomimeticele		
Izoprenalină	Are loc diminuarea efectului cronotrop al preparatului și al acțiunii lui asupra vaselor periferice	Lipsa datelor
β_1 – adrenomimeticele		
Dobutamină	Lipsa datelor	Lipsa datelor
Agoniștii receptorilor dopaminici, α – și β_1 – adrenoreceptorilor		
Dopamină	Lipsa datelor	Lipsa datelor
M - colinoblocantele		
Atropină	$T_{½}$ este majorat	Lipsa datelor

X. INTERACȚIUNEA MEDICAMENTELOR

În tratamentul unor maladii medicul deseori recurge la asocierea mai multor medicamente administrate bolnavului concomitent. Administrarea simultană a două sau mai multe medicamente poate determina modificări în intensitatea și tipul efectelor terapeutice sau a efectelor secundare, determinînd în consecință rezultate terapeutice favorabile sau, de multe ori, nefavorabile. Prescrierea științifică argumentată și rațional combinată a remediilor madicamentoase constituie partea pozitivă în realizarea farmacoterapiei contemporane. Medicul, ținând cont de diagnoză, evoluția bolii, combină rațional remediile terapiei etiologice, patogenetice și simptomatice. Totodată urmărește scopul de a intensifica și prelungi acțiunea terapeutică asupra diferitor verigi etiologice și patogenetice, atingerea complexului de efecte pozitive constituit din particularitățile de acțiune a diferitor medicamente. Farmacoterapia asociată permite micșorarea dozei unor preparate, înlăturarea sau corijarea substanțială a proprietăților toxice nedorite, intensificarea (potențarea) acțiunii terapeutice a medicamentelor, excluderea toleranței etc. Necesitatea în tratamentul asociat crește în prezența a două și mai multe procese patologice, fiecare impunând efectuarea farmacoterapiei. Numeroase asocieri sunt utile în sensul că ameliorează efectul terapeutic și pot reduce efectele adverse.

Studiile în clinici au demonstrat că pacientul în medie primește 6-8 medicamente, rar 1-2, iar uneori 10-12 și mai multe preparate. În afară de aceasta, industria chimico-farmaceutică livrează în rețeaua farmaceutică mai mult de cinci mii de denumiri de preparate medicamentoase, dintre care multe sunt combinate. Toate acestea în mod inevitabil duc la apariția reacțiilor, determinate de acțiunea simultană a preparatelor indicate.

Cu părere de rău, în cazurile de farmacoterapie combinată, nu întotdeauna se iau în considerare interacțiunile complicate ale substanțelor medicamentoase, ce se dezvoltă în organism la prescrierea simultană. Cunoașterea insuficientă a rezultatelor finale de utilizare a câtorva preparate deseori constituie cauza erorilor la selectarea acestora. Deseori prescrierile de medicamente, insuficient argumentate, complică evoluția afecțiunii de bază, aduc prejudicii întregului complex de tratament sau nu acordă efectul terapeutic dorit. De aceea interacțiunea medicamentoasă poate fi considerată ca unul din factorii principali în etiologia apariției reacțiilor adverse medicamentoase, iar incidența și gravitatea reacțiilor adverse cresc în raport cu numărul de medicamente asociate.

Așadar, în practica medicală este necesar de ținut cont de interacțiunile medicamentoase din următoarele motive:

- fiecare pacient administrează câteva preparate (4-5 sau uneori 10-12);
- multe preparate sunt combinate (2 sau mai mulți componenți);
- o parte din bolnavi, în condiții de ambulator, administrează un șir de preparate (laxative, analgezice, hipnotice etc.), despre care medicul poate afla întâmplător după o anamneză riguroasă;

- un şir de pacienţi pot consulta mai mulţi medici fără a informa despre recomandările făcute de alţii;
- pacienţii de vîrstă înaintată deseori necesită utilizarea câtorva preparate, însă ei sunt mai mult predispuşi la reacţiile adverse.

<u>**Interactiunea medicamentelor**</u> este un fenomen de creştere sau diminuare a efectului terapeutic ce apare la administrarea concomitentă sau succesivă a 2 sau mai multor preparate şi desfăşoară un efect care se deosebeşte semnificativ de efectul fiecărui din ele în parte.

Sub noţiunea de interacţiune medicamentoasă se subînţelege modificarea calitativă şi/sau cantitativă a efectelor unui sau a unor medicamente sub influenţa altui sau altor preparate.

În dependenţă de rezultatul manifestat interacţiunile medicamentelor pot fi:
- cu efect pozitiv, când creşte eficacitatea şi inofensivitatea farmacoterapiei, ce stă la baza asocierilor raţionale a medicamentelor;
- cu efect negativ, când se reduce eficacitatea farmacoterapiei – asocieri iraţionale a medicamentelor;
- cu efect potenţial periculos, când se reduce inofensivitatea farmacoterapiei cu dezvoltarea unor reacţii adverse periculoase pentru pacient – asocieri potenţial periculoase a medicamentelor.

Majoritatea reacţiilor determinate de interacţiunea medicamentoasă au acţiune terapeutică pozitivă. De exemplu, administrarea combinată a spasmoliticelor, β-adrenoblocantelor şi diureticelor în tratamentul hipertensiunii arteriale este eficientă şi mai bine tolerată, decât administrarea în parte a remediilor din grupele respective în doze mult mai mari, necesare pentru acest scop. Acţiunea sinergică se foloseşte şi în alegerea combinaţiei medicamentelor antibacteriene cu scop de majorare a efectului terapeutic. Uşurarea captării aminoglicozidelor de către microorganisme în prezenţa inhibitorilor sintezei peretelui celulei bacteriene este importantă pentru administrarea lor concomitentă cu antibioticele beta-lactamice şi glicopeptide.

Însă, paralel cu efectele pozitive, în procesul de interacţiune a medicamentelor administrate simultan este posibilă dezvoltarea fenomenelor opuse şi chiar reacţiilor neprevăzute. Frecvenţa dezvoltării reacţiilor nedorite e direct proporţională cu numărul remediilor medicamentoase administrate simultan. Uneori la prescrierea combinată a medicamentelor se dezvoltă hipertensiunea arterială bruscă, sindromul hemoragic, apare paralizia respiraţiei, hipoglicemia, aritmii cardiace, efect ototoxic şi altele. Mai puţin dramatică este slăbirea sau lipsa totală a efectului unuia din preparate; dar această variantă de interacţiune de asemenea este nedorită, deoarece în acest caz practic se exclude valoarea terapeutică a medicamentelor şi farmacoterapiei efectuate în general.

În rezultatul interacțiunii medicamentelor administrate simultan, se modifică farmacocinetica, farmacodinamia și activitatea farmacologică a preparatelor. Luând în considerare că omul practic mereu întrebuințează diverse xenobiotice (conservanți, remedii cosmetice, suplimente alimentare, cafeină, hidrocarbonați policiclici), ce influențează esențial asupra farmacocineticii și interacțiunii medicamentelor, actualmente e destul de clară necesitatea de a acorda o atenție înaltă și deosebit de semnificativă problemei interacțiunii medicamentoase.

Interacțiunile medicamentoase mai des întâlnite se clasifică în dependență de nivelul desfășurării lor, mecanismul și valoarea clinică a interacțiunii. Nivelurile de desfășurare a interacțiunii medicamentelor pot fi: tehnologia farmaceutică (procesul de fabricare); lumenul și peretele intestinal; metabolismul hepatic; procesul de legare și deplasare de pe proteinele plasmatice; sistemul transportor celular; receptorii; excreția renală etc. Așadar, interacțiunile sunt de două tipuri:

a) interacțiuni și incompatibilități farmaceutice care se produc *in vitro* mai ales în cazul asocierilor în soluție a 2 sau mai multe medicamente;

b) interacțiuni farmacologice care se produc în organism.

Interacțiunile farmaceutice

Interacțiunile farmaceutice sunt interacțiunile sau incompatibilitățile *in vitro*, apar înaintea pătrunderii medicamentelor în organism și se datoresc unor fenomene de ordin fizico-chimic, manifestate prin: precipitare, complexare, hidroliză, lichefiere, efervescență, modificarea culorii etc.

Aceste interacțiuni pot surveni la prepararea și/sau păstrarea produselor farmaceutice combinate și deci, cel mai frecvent sunt preocupațiile farmacistului. În practica medicală aceste probleme sunt mai rare, deoarece majoritatea preparatelor sunt livrate sub forme industriale și ele se rezolvă până preparatul ajunge în farmacie. Totuși, astfel de interacțiuni pot fi comise de medici la prescrierea formelor magistrale, iar de farmacist la prepararea lor.

Cele mai frecvente și actuale sunt incompatibilitățile pentru soluțiile injectabile, în condițiile când acestea se amestecă în seringă, și mai ales, în flaconul pentru perfuzii intravenoase. Interacțiunile de ordin fizico-chimic sunt puțin cunoscute sau chiar imprevizibile și pot fi cauzate de:

a) interacțiunea medicamentelor între ele:

b) interacțiunea medicamentelor cu soluțiile perfuzabile folosite ca solvenți sau diluanți:

Incompatibilitățile medicamentelor în soluții este o problemă destul de dificilă atât prin cunoașterea ei (din literatură), cât și prin respectarea recomandărilor pentru medicii practicieni.

Cele mai tipice erori ce duc la interacţiuni farmaceutice pot fi:

1. Nerespectarea regulilor şi condiţiilor de păstrare a preparatelor (termenul de valabilitate, t°C, sensibilitatea la lumină, aer – de exemplu, unele unguente, nifedipina etc.).
2. Amestecarea diferitor preparate într-o seringă sau în flaconul pentru soluţii perfuzabile fără a cunoaşte incompatibilităţiile sau nerespectarea acestora. Trebuie luate în considerare recomandările producătorului (firmei). Deoarece este imposibil de a cunoaşte toate incompatibilităţile, este necesar de a evita pe cât e posibil asocieri necunoscute.
3. Instabilitatea soluţiilor perfuzabile (soluţiile catecolaminelor ce se află un timp în contact cu aerul sau sunt supuse insolaţiei), ceea ce necesită ca acestea să fie administrate după prepararea ex tempore.
4. Absorbţia substanţelor pe suprafaţa sistemelor de perfuzie, mai ales în cazul dizolvării intense a preparatelor şi administrării îndelungate a lor (de exemplu insulina, nitraţii etc.), din care motiv unele preparate vor necesita sisteme speciale de perfuzie, pregătite de producător.
5. Asocierea la necesitate a altor preparate la sistemele de perfuzie. Acest procedeu, de regulă, trebuie efectuat nu prin acul sau dopul flaconului, ci printr-un difuzor special sau în locul bifurcaţiei sistemei.

Cauza efectelor nedorite, provocate de interacţiunea farmaceutică a medicamentelor, poate fi, în primul rând, incompatibilitatea fizică, chimică şi fizico-chimică.

Incompatibilitatea fizică e determinată de solubilitatea insuficientă, neamestecul reagenţilor, volatilitatea, absorbţia sau coagularea principiilor active, modificarea componenţei coloidale, umectarea sau topirea amestecului. În rezultatul interacţiunii fizice a ingredienţilor aleşi se pierde valoarea farmacoterapeutică a întregii asocieri, se dereglează precizia dozării, administrarea medicamentului devine mai dificilă, se modifică proprietăţile fizice şi aspectul exterior al formei medicamentoase preparate (modificarea culorii, formarea precipitatului, umectarea amestecului).

Interacţiunea chimică apare în urma reacţiei chimice (oxidare, reducere, hidroliză etc.) reciproce a substanţelor. În rezultatul interacţiunii chimice are loc inactivarea preparatului. Prin urmare, se pierde valoarea terapeutică a compoziţiei medicamentoase sau se modifică efectul ei, sau compuşii nou-formaţi devin toxici. Cel mai frecvent interacţiunile fizico-chimice apar la indicarea mixturilor neraţionale, pulberelor compuse, perfuziilor intravenoase a soluţiilor ce conţin câteva preparate medicamentoase. La baza aşa-numitelor reacţii fizico-chimice stă formarea legăturilor dintre moleculele de medicamente, adică sunt obligatorii interacţiunile de contact. În particular, e posibilă şi reacţia chimică directă. Anume aşa interacţiune are loc la administrarea diferitor antidoturi pentru tra-

tamentul intoxicațiilor; neutralizarea efectului heparinei cu protamine; polibren; neutralizarea efectului fibrinolizinei cu inhibitorii fermenților proteolitici (aprotinina); legarea multor metale cu EDTA etc. Interacțiunea chimică a substanțelor medicamentoase uneori se manifestă deja la amestecarea lor în seringă înainte de administrare. Astfel, antibioticele aminoglicozide (streptomicina, gentamicina, canamicina și tobramicina) nu se recomandă de amestecat într-o seringă cu penicilinele. Meticilina se inactivează în soluție de canamicină, iar gentamicina – cu benzilpenicilină și ampicilină. Penicilina se inactivează în soluție cu tetraciclină și hidrocortizon. În afară de aceasta, așa antibiotice ca eritromicina și cloramfenicolul, se inactivează de vitaminele B și C, dacă acestea se adaugă în soluția pentru infuzie intravenoasă. Soluțiile slab acide de glucoză pot reduce activitatea canamicinei și penicilinei, iar tetraciclina și cloramfenicolul se inactivează în soluția ce conține lactați.

Toate tipurile și căile de interacțiuni indicate modifică esențial efectul așteptat al complexului de preparate administrate.

Interacțiunea farmacologică a medicamentelor administrate simultan poate interesa toate efectele unui medicament sau numai efectele terapeutice ori adverse.

După mecanismul de dezvoltare, interacțiunea farmacologică a medicamentelor se împarte în 2 grupe:

1. *Interacțiunea farmacocinetică,* unde unele medicamente influențează procesele farmacocineticii altor medicamente. În rezultatul acestei interacțiuni se modifică sau procesul de absorbție a preparatelor din tractul gastrointestinal, sau legarea lor cu proteinele plasmatice, biotransformarea sau excreția medicamentelor. Ca rezultat are loc modificarea concentrației substanțelor medicamentoase în plasma sangvină și prin urmare în regiunea moleculelor-țintă specifice (receptori, enzime, canale ionice).

2. *Interacțiunea farmacodinamică,* când un medicament influențează activitatea farmacologică a altui preparat administrat concomitent. Concentrația preparatelor în sânge poate să nu fie modificată.

În interacțiunea de tip farmacocinetic un preparat modifică activitatea și metabolismul altui preparat. În interacțiunea de tip farmacodinamic a două sau mai multe preparate administrate concomitent, acestea acționează direct asupra țesuturilor organului-țintă.

Practica arată că complicațiile de tip farmacocinetic apar pe neașteptate și sunt mult mai greu de prevăzut. Complicațiile, ce se dezvoltă în rezultatul acțiunii farmacodinamice directe a preparatului asupra receptorilor, pot fi prevăzute și preîntâmpinate mult mai ușor.

<u>Modificările acțiunii farmacologice a remediilor medicamentoase</u> au loc la interacțiunea lor la diferite niveluri de mișcare a preparatelor în organism. Așa,

interacțiunile fizico-chimice, analogic celor ce decurg în afara organismului (în procesul de preparare a medicamentelor compuse pentru administrarea enterală sau a soluțiilor pentru administrarea parenterală), se pot manifesta de asemenea în TGI dintre medicamente, alimente și enzimele digestive, în plasma sangvină și lichidul interstițial cu proteinele, lipoproteinele, glucidele, biometalele și alte substanțe. Cu alte cuvinte, preparatele medicamentoase pot interacționa la orice etapă de trecere a lor prin mediile biologice ale organismului.

<u>**Interacțiunea farmacocinetică**</u> este o acțiune reciprocă a medicamentelor între ele la nivelul proceselor de absorbție, transportare, distribuire, biotransformare și eliminare. Rezultatul interacțiunilor farmacocinetice este modificarea concentrației preparatului, necesară pentru acțiunea specifică asupra receptorilor din organele și țesuturile receptive (sensibile).

În rezultatul interacțiunii farmacocinetice, un preparat modifică viteza și plenitudinea de absorbție, volumul fixării cu proteinele plasmatice, caracterul distribuției în țesuturi și biomediile organismului, viteza de biotransformare și eliminare, adică „soarta" sau circulația altui preparat în organism și, ca rezultat, influențează intensitatea și caracterul efectelor lui. Posibilitatea implicării preparatelor în interacțiunea farmacocinetică nu întotdeauna poate fi prevăzută și ea nu este caracteristică pentru toate preparatele aceluiași grup, dar se manifestă numai la cele ce posedă parametri farmacocinetici asemănători.

<u>**Interacțiunile medicamentelor la nivelul procesului de absorbție.**</u> Există medicamente ce inhibă sau sporesc absorbția altor preparate administrate concomitent. Importanță clinică a interacțiunii medicamentoase la acest nivel are modificarea atât a vitezei, cât și plenitudinii de absorbție a medicamentelor.

Modificarea vitezei de absorbție are consecințe importante în stări acute pentru atingerea valorilor concentrațiilor maxime și timpul de realizare a acesteia. Acestea din urmă vor determina modificarea timpului de instalare și intensitatea efectului, care poate avea semnificație clinică în cazul unor doze unice pentru obținerea cât mai rapidă a unei acțiuni dorite, de obicei, în situațiile urgente sau grave (analgezicele, hipnoticele, antiastmaticele). În tratamentul afecțiunilor cronice viteza de absorbție nu joacă un rol deosebit.

Încetinirea vitezei absorbției are importanță clinică numai dacă este necesară crearea unor concentrații plasmatice sporite ale preparatelor (de ex., la administrarea antibioticelor). Plenitudinea de absorbție a medicamentului totdeauna are importanță semnificativă, deoarece ea influențează raportul dintre doza administrată a preparatului și concentrația lui din sânge. Modificarea biodisponibilității substanței medicamentoase echivalează cu majorarea sau micșorarea dozei date pacientului. Creșterea fracției absorbite are drept consecință mărirea

efectului, precum şi a riscului de reacţii toxice. Aceasta poate avea consecinţe clinice pentru medicamentele cu indice terapeutic mic (digoxină, anticoagulantele orale, aminofilină etc.). Situaţia respectivă este îndeosebi semnificativă la administrarea repetată la anumite intervale de timp cu modificarea concentraţiei în platou sau a concentraţiei constante. Micşorarea cantităţii totale a preparatelor absorbite poate micşora eficacitatea terapeutică.

Absorbţia medicamentului în TGI se modifică sub influenţa altor preparate, dacă acestea:

- interacţionează cu el chimic cu inactivarea sau complexarea lui;
- modifică aciditatea conţinutului gastric sau intestinal;
- influenţează timpul de traversare a conţinutului prin TGI;
- influenţează microflora TGI;
- afectează mucoasa gastrointestinală;
- influenţează glicoproteina P.

În mod mai pronunţat este dereglată absorbţia medicamentelor în cazurile când preparatul este fixat (legat) de alte preparate sau devine insolubil sub influenţa acestora. Complexarea în tubul digestiv (formarea complexelor sau compuşilor chelaţi) – poate avea consecinţe pozitive sau negative cu creşterea sau diminuarea absorbţiei. Aşa, cărbunele medicinal şi antiacidele inhibă semnificativ absorbţia practic a tuturor medicamentelor. Administrarea concomitentă a fluorochinolonelor (ciprofloxacin, levofloxacin şi al.), tetraciclinelor cu antiacide sau sucralfat reduce eficacitatea tratamentului antibacterian. Acestea se explică prin interacţiunea acestor preparate cu ionii bi- şi trivalenţi de Ca^{2+}, Al^{3+}, Mg^{2+} ai antiacidelor sau cu sucralfatul formând complexe practic insolubile. Fenomenul poate fi manifestat clinic, dacă intervalul dintre administrările acestora este mai mic de 2-3 ore.

Tetraciclinele formează în TGI compuşi chelaţi cu ionii de Al, Ca, Zn, Mg, Bi şi Fe, din care motiv absorbţia lor se reduce la asocierea cu antiacidele, preparatele bismutului, precum şi cu produsele alimentare ce conţin Ca (exemplu, lactatele), iar la administrarea concomitentă cu preparatele Fe diminuează atât eficacitatea tratamentului antibacterian, cât şi a anemiei fierodeficitare.

Absorbţia metaciclinei şi doxaciclinei este inhibată aproape complet de sulfatul de fier şi alte preparate ale fierului. Mulţi pacienţi administrează preparate antiacide ce conţin ioni bivalenţi concomitent cu antibiotice. În aceste situaţii absorbţia ultimelor se reduce brusc. Antiacidele micşorează plenitudinea absorbţiei blocantelor H_2-receptorilor histaminici şi reduce C_{max} şi AUC. Din aceste considerente, utilizarea H_2-histaminoblocantelor necesită a fi efectuată – cu 2 ore mai târziu după administrarea antiacidelor. Colestiramina, utilizată în hiperlipemie, micşorează absorbţia trimetoprimei, clindamicinei, cefalexinei, tetraciclinei, ti-

roxinei, digoxinei, anticoagulantelor orale, diureticelor tiazidice, hormonilor tireoidieni, vitaminelor liposolubile. Astfel de interacţiuni ale medicamentelor pot fi evitate, dacă administrările acestor preparate se vor efectua cu intervale de nu mai puţin 3-4 ore.

Majorarea sau micşorarea acidităţii conţinutului stomacal şi intestinal poate contribui la ionizarea moleculelor substanţelor medicamentoase şi solubilităţii lor în lipide şi, prin urmare, la modificarea absorbţiei acestor medicamente.

Este bine cunoscut din punct de vedere teoretic, că pH-ul acid favorizează ionizarea medicamentelor slab bazice, iar cel alcalin – a celor slab acide, micşorând în aşa fel absorbţia.

În peretele intestinal sunt prezente membranele lipidice, care sunt uşor penetrate de substanţele neionizate, bine solubile în lipide. Substanţele antiacide, blocantele H_2- histaminoreceptorilor, inhibitorii pompei protonice mărind pH-ul conţinutului stomacal şi prin aceasta şi a ionizării substanţelor medicamentoase acide, micşorează solubilitatea lor în lipide, ceea ce reduce absorbţia. Antiacidele inhibă absorbţia anticoagulantelor indirecte, digoxinei, unor sulfamide, nitrofurantoinei, salicilaţilor, fenilbutazonei, chetoconazolului. Acest efect al antiacidelor este pe deplin suficient, pentru a bloca complet acţiunea hipnotică a barbituricelor la utilizarea lor concomitentă. Totodată, majorarea pH-ului conţinutului gastric în urma administrării antiacidelor sporeşte absorbţia medicamentelor alcaline, de exemplu a buforminei aproximativ cu 25%, ceea ce măreşte posibilitatea apariţiei hipoglicemiei. Bicarbonatul de sodiu, modificând pH-ul sucului gastric, inhibă absorbţia tetraciclinei. La acelaşi rezultat contribuie şi inhibarea secreţiei sucului gastric sub influenţa cimitidinei. Conform anumitor surse, cimitidina reduce absorbţia ampicilinei, trimetoprimei, sulfametoxazolului etc.

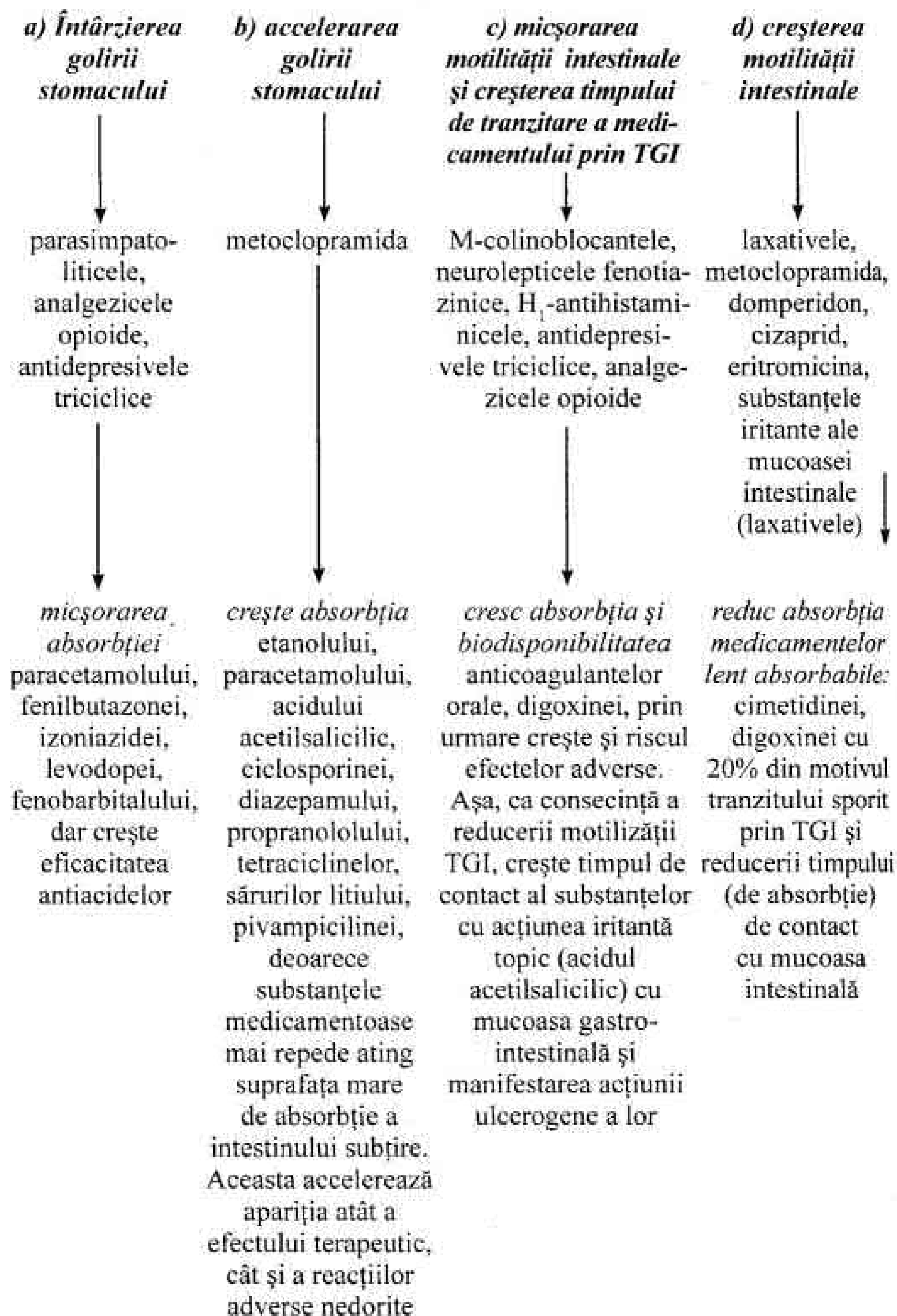
Astfel de interacţiuni la nivelul absorbţiei pot fi evitate, dacă medicamentele vor fi administrate cu intervale nu mai mici de 2 ore.

O anumită influenţă asupra absorbţiei medicamentelor pot exercita preparatele cu influenţă asupra motilităţii TGI. În primul rând, aceasta se referă la medicamentele ce se absorb lent sau incomplet (digoxina, tetraciclina) la administrarea lor concomitentă cu colinoblocantele anticolinesterazicele şi laxativele.

Modificarea motilităţii tractului gastrointestinal poate contribui fie la sporirea, fie la diminuarea absorbţiei medicamentelor.

În unele cazuri acţiunea medicamentului este influenţată de modificările florei intestinale, provocate de alte substanţe medicamentoase. Aşa, remediile antimicrobiene pot semnificativ reduce sinteza vitaminei K de microorganismele intestinale şi în aşa mod potenţează acţiunea anticoagulantelor perorale. Substanţele antimicrobiene, în special cele cu spectru larg de acţiune, influenţând microflora

Modificarea motilității gastrointestinale manifestată prin:



normală, pot influența absorbția altor preparate, administrate concomitent. De exemplu, 10% din digoxina administrată intern este metabolizată până la metaboliți inactivi de microflora intestinală normală (Eubacterium lentum). Administrarea asociată a digoxinei și eritromicinei contribuie la creșterea concentrației de digoxină în sânge, însoțită cu efecte adverse nedorite inclusiv până la intoxicarea glicozidică. Salazopirina își manifestă acțiunea sa numai după scindarea moleculei ei de către microflora normală intestinală cu formarea metaboliților săi activi. Administrarea asociată cu tetraciclinele sau alte antibacteriene cu spectrul larg de acțiune, care inhibă microflora, diminuează semnificativ acțiunea salazopirinei.

Administrarea de lungă durată a unor substanțe medicamentoase citostatice (ciclofosfamida, vincristina, procarbazina) în chimioterapia tumorilor maligne, neomicinei, acidului aminosalicilic, colchicinei, polimixinelor etc. afectează toxic mucoasa intestinală și inhibă absorbția digoxinei, contribuie la apariția sindromului de malabsorbție cu carențele respective a preparatelor Fe, cianocobalaminei, acidului folic.

Influența medicamentelor asupra glicoproteinei P. Glicoproteina P – o proteină transportor ATP-dependentă, localizată pe membrana celulară a mucoasei intestinale (enterocite), ce exercită funcția de eliminare a unor substanțe medicamentoasă din celulă în lumenul intestinal. Unele medicamente (verapamil, chinidina, ciclosporina, midazolam, tamoxifen, chetoconazol etc.), inhibă activitatea glicoproteinei P. Administrarea concomitentă a inhibitorilor glicoproteinei P cu medicamentele – substrat pentru glicoproteina P, cum sunt vinblastina, vincristina, hidrocortizon, dexametazon, digoxina, domperidon, colchicina, lovastatina, loperamid, ondansetron, rifampicina, chinidina, eritromicina, etopozid etc., poate provoca creșterea concentrației în ser a acestora și în consecință crește riscul de apariție a reacțiilor adverse nedorite.

Uneori absorbția medicamentelor se modifică și la administrarea concomitentă parenterală a lor. În practica anesteziologică și chirurgicală pe larg este folosită asocierea anestezicelor locale cu substanțele vasoconstrictoare (epinefrină, norepinefrină). Ultimele, reținând absorbția anestezicelor locale, măresc durata anesteziei. Substanțele analgezice, folosite în infarctul miocardic, reduc plenitudinea și viteza de absorbție a digitoxinei și dizopiramidei. Totodată e necesar de a menționa că nu întotdeauna poate fi explicat mecanismul dereglării absorbției la administrarea concomitentă a unor medicamente, de exemplu: reducerea absorbției grizeofulvinei sub influența fenobarbitalului; dereglarea absorbției indometacinei și diclofenacului la utilizarea acidului acetilsalicilic; inhibarea absorbției rifampicinei sub influența PAS-ului și izoniazidei.

Interacțiuni la nivelul distribuirii medicamentelor. Interacțiunile la acest nivel pot fi determinate de:

a) deplasarea de pe proteinele sangvine şi tisulare.
b) modificarea fluxului regional sangvin.
c) masa şi afinitatea ţesutului pentru medicament.

Medicamentele, administrate parenteral sau enteral, pătrund în sânge şi sunt distribuite prin tot organismul. Viteza şi nivelul de distribuire în organism a medicamentelor pot fi influenţate semnificativ de volumul circulaţiei sangvine, care depinde de debitul cardiac şi tonusul vaselor sangvine. Aşa preparate cu acţiune asupra sistemului cardiovascular (glicozide tonicardiace, hipotensive, hipertensive, antiaritmice, diuretice) pot influenţa repartizarea (distribuţia) altor medicamente, şi prin urmare, intensitatea şi durata acţiunii lor.

<u>Modificarea fluxului sangvin regional</u>. Remediile cardiotonice şi vasodilatatoare vor creş'ː efectul diureticilor la bolnavii cu insuficienţă cardiacă, datorită ameliorării fluxului sangvin renal.

Preparatele ce ameliorează microcirculaţia (substituenţii plasmatici, pentoxifilina, xantinolul nicotinat etc.), vor creşte distribuţia substanţelor medicamentoase în sectoarele afectate de dereglările microcirculaţiei.

β-adrenomimeticele vor creşte eficacitatea prin distribuirea mai profundă a cromoglicatului disodic, glucocorticoizilor.

Modificarea fluxului sangvin hepatic poate avea consecinţa hotărâtoare în evaluarea efectelor terapeutice a unor substanţe medicamentoase, ce se supun aşa-numitului „prim pasaj hepatic".

– alprenolol	– morfină	– nitraţi
– labetalol	– fenacetină	– izoprenalină
– metoprolol	– acid acetilsalicilic	– metoclopramidă
– oxprenolol	– pentazocină	– rezerpină
– propranolol	– clorpromazină	– hidralazină
– etmozină	– imipramină	– metiltestosteron
– verapamil	– nortriptilină	– aldosteron
– lidocaină	– salicilamidă	– cortizon

Preparatele medicamentoase ce vor micşora fluxul hepatic: norepinefrina, epinefrina, dopamina în doze mari, indometacina, cimetidina, ranitidina, labetalolul, propranololul, vor reduce şi metabolismul substanţelor ce sunt supuse „primului pasaj hepatic".

În acelaşi timp, remediile ce măresc fluxul hepatic: izoprenalina, salbutamolul, dopamina în doze mici, fenobarbitalul, clonidina, fentolamina etc., micşorează concentraţia plasmatică a aceloraşi preparate.

<u>Modificările proceselor de legare cu proteinele</u>. Majoritatea preparatelor, într-o măsură sau alta, sunt capabile să se lege reversibil cu proteinele plasmei sangvine şi ţesuturilor. În starea fixată cu proteinele medicamentele sunt inactive

şi nu exercită acţiune farmacologică. Mai multe substanţe medicamentoase, cum sunt: fenilbutazona, indometacina, warfarina, sulfadimetoxina etc. se leagă cu proteinele plasmatice la 90-98%.

Există medicamente care măresc sau reduc interacţiunea cu proteinele altor preparate. Dacă pacientul administrează concomitent mai multe preparate, unul dintre acestea, posedând o afinitate mai mare faţă de aceleaşi proteine, poate influenţa cuplarea altui preparat cu proteinele şi corespunzător măreşte cantitatea preparatului (fracţiunea liberă), forma farmacologică activă, ce pătrunde din sânge la ţinta lui de acţiune. Ca rezultat poate spori nu numai eficacitatea terapeutică a lui, dar şi toxicitatea. Reducerea fixării preparatului cu proteinele duce la creşterea concentraţiei sangvine a formei libere a lui. Capacitatea substanţei medicamentoase de a deplasa alte preparate din complexul cu proteinele sporeşte pe măsura creşterii concentraţiei lui şi afinităţii către albumine. Astfel de acţiuni manifestă: clofibratul, salicilaţii, fenilbutazona, oxifenilbutazona, indometacina şi altele, care deplasează de pe proteine fenitoina, anticoagulantele indirecte, warfarina, sincumar, fenilina, fiind foarte des motivul hemoragiilor interne. Sulfamidele, dicumarolul şi salicilaţii potenţează acţiunea tolbutamidei şi metotrexatului. Creşterea vădită a efectului se observă numai în cazul, când preparatul în normă se leagă cu proteinele mai puţin de 90% (de ex., fenilbutazona, sulfamidele, tolbutamida – 96%), fenitoina – 90%, warfarina – 96% etc.

Medicamentul care deplasează trebuie să ocupe 50% sau mai mult din locul de legare a altui preparat. Sulfamidele antibacteriene şi acidul acetilsalicilic pot deplasa alte medicamente (anticoagulantele orale, sulfamide antidiabetice etc.) de pe proteine, crescându-le efectul. Riscul reacţiilor adverse creşte considerabil când indicele terapeutic al substanţei deplasate este mic (anticoagulantele orale, sulfamide antidiabetice).

Dar şi în acest caz, dereglarea legării cu proteinele duce numai la potenţarea tranzitorie, deoarece preparatul, care nu e legat cu proteinele, se elimină rapid. E de menţionat că capacitatea de a deplasa de pe proteine alte medicamente posedă nu numai substanţele medicamentoase, dar şi metaboliţii lor. Un astfel de metabolit poate fi acidul tricloracetic – produs metabolic al cloralhidratului.

Deplasarea de la locurile de legare la nivelul ţesuturilor poate interveni în cazul unor interacţiuni medicamentoase. Astfel, chinidina, verapamilul, nifedipina şi amiodarona pot deplasa digoxina mărindu-i concentraţia plasmatică. În cazul interacţiunii chinidină – digoxină riscul este mare, cu atât mai mult, cu cât are loc diminuarea procesului de epurare a glicozidului cardiac. De aceea, administrarea chinidinei în timpul tratamentului tonicardiac impune supravegherea bolnavului şi eventual scăderea dozei de digoxină.

Deplasarea de pe proteine este importantă în cazul administrării substanţelor, când creşterea neînsemnată a deplasării de pe proteine poate duce la creşte-

rea considerabilă a fracţiei libere şi a riscului de reacţii adverse. Deplasarea digitoxinei din locurile de legare cu proteinele de la 98% la 96% de către clofibrat va duce la dublarea fracţiei libere a digitoxinei. În acelaşi timp pentru digoxină aceasta nu va avea importanţă clinică.

Interacţiunile cauzate de deplasarea de pe proteine pot fi şi indirecte. Astfel, heparina activează lipaza lipoproteinelor, care duce la formarea acizilor graşi nesaturaţi din trigliceride. Aceştia, la rândul lor, vor contribui la deplasarea lidocainei, propranololului, chinidinei, fenitoinei, verapamilului, digoxinei de pe proteine.

Influenta asupra metabolismului. Majoritatea preparatelor medicamentoase se metabolizează în ficat. Biotransformarea medicamentelor se realizează sub influenţa enzimelor microzomiale hepatice, activitatea cărora poate să se modifice. De obicei biotransformarea substanţelor medicamentoase decurge în 2 etape. În prima se formează metaboliţii, care pot poseda activitate farmacologică mai pronunţată, identică sau mai redusă comparativ cu cea a compusului iniţial. În etapa a doua aceştia se transformă în conjugaţi hidrosolubili, care uşor se elimină din organism. Actualmente sunt cunoscute mai mult de 300 medicamente ce influenţează metabolismul altor substanţe medicamentoase.

Multe preparate posedă capacitatea de a spori sinteza şi majora activitatea enzimelor ce catalizează transformarea altor substanţe medicamentoase, administrate concomitent. Fenomenul se numeşte inducţie enzimatică. Inducţiei pot fi supuse atât enzimele fazei I a metabolismului (izoenzimele citocrom P 450), cât şi enzimele fazei II – glucuroniltransferaza etc.

Substanţele medicamentoase, inductoare ale enzimelor, nu posedă o oarecare analogie structurală, doar numai unele caracteristici generale: capacitatea de a se dizolva în lipide (lipofile); deseori servesc ca substrat pentru enzimele pe care le induc; de regulă, sunt cu perioada mare de semiexistenţă. Diverse preparate sunt capabile de a induce izoenzimele citocrom P450 cu diversă masă moleculară, capacităţi de substrat, caracteristici imunochimice şi spectrale (tab. 29). Există şi divergenţe individuale semnificative în intensitatea de inducţie a enzimelor metabolismului. Unul şi acelaşi inductor poate majora activitatea enzimei la diferiţi indivizi de 15-100 ori.

Tabelul 29

Inductorii şi inhibitorii izoenzimelor citocrom P450

Izoenzima	Inductorii	Inhibitorii (supresorii)
$CYP1A_2$	Insulina Nicotina	Diltiazem

Cel mai frecvent sunt implicate enzimele microsomiale, îndeosebi, oxidazele hepatice. Însă pot fi influenţate şi altele, precum: glucuroniltransferaza, ALA – sintetaza, aldehiddehidrogenaza. Mecanismul acţiunii se datorează capa-

cității de legare a lor cu enzimele corespunzătoare (exemplu, cu citocrom P450), adică interacțiunea moleculei inductorului cu receptorii specifici referitor la tipul proteine – reglatoare a transcripției (inducția izoenzimelor citocrom P-450 1A1, 3A4, 2B6). Este posibilă și influența nemijlocită a inductorului asupra funcțiilor reglatoare a genei, responsabile de sinteza enzimei. Acest mecanism este mai caracteristic pentru autoinducție, adică sporirea activității enzimei ce metabolizează xenobioticul, sub influența aceluiași xenobiotic (exemplu de autoinductori tipici sunt barbituricele).

Consecințele inducției enzimatice sunt:

a) creșterea metabolismului, respectiv clearance-ului, și micșorarea concentrației plasmatice cu diminuarea sau lipsa activității farmacologice și efectelor terapeutice;
b) accelerarea metabolizării unor substrate endogene (colesterol, steroizii, bilirubină etc);
c) creșterea metabolismului promedicamentelor cu formarea de metaboliți activi din substanța inițială neactivă cu beneficiul terapeutic sau cu risc de efecte toxice, precum și de metaboliți cu efecte diferite de preparatul inițial.
d) autoinducția substanței medicamentoase însăși.

În rezultatul **inducției enzimelor** se reduce perioada de înjumătățire (T½) a preparatului. Stimularea metabolizării este reversibilă. După suspendarea inductorului T½ a preparatului crește și nivelul medicamentului din sânge revine la inițial sau chiar îl depășește. Inducția activității sistemelor enzimatice microzomiale hepatice de către un preparat poate mări treptat viteza metabolizării altuia, ducând la scăderea concentrațiilor plasmatice și micșorarea efectului lui (de ex: contraceptivele perorale, anticoagulantele indirecte). La sistarea inductorului, în plasmă se măresc concentrațiile preparatelor și apare riscul acțiunii toxice. Actualmente este stabilit că barbituricele, grizeofulvina, majoritatea antiepilepticelor (fenitoina), rifampicina, glutetimidul, cloralfenazona, clofibratul sunt cei mai importanți inductori ai enzimelor hepatice. Așa, fenobarbitalul micșorează acțiunea anticoagulantă a warfarinei, ceea ce impune de a majora doza ultimei. La suspendarea fenobarbitalului metabolismul warfarinei revine la nivelul inițial și dacă pacientul continuă să administreze acest preparat în doza majorată, pot apărea hemoragii. E de menționat că inducția enzimelor sub influența altor medicamente este cauza hemoragiilor în administrarea anticoagulantelor în 14% cazuri.

Inductorii enzimelor oxidării microzomiale pot spori metabolismul substanțelor endogene. Așa, fenobarbitalul mărește biotransformarea bilirubinei, vitaminei K și D. Micșorarea nivelului vitaminei D și a metaboliților activi ai ei pot provoca dereglarea metabolismului Ca și fracturi spontane ale oaselor la persoa-

nele de vârstă înaintată şi senili, care mai mult timp au folosit hipnotice, inclusiv noxiron. Fenitoina intensifică metabolismul glucocorticoizilor, testosteronului şi tiroxinei. Din aceste considerente au fost iniţiate încercări de a folosi preparatele - inductoare, în special zixorina, în afecţiunile ficatului, icterul nou-născuţilor. Dintre inductorii mai des folosiţi în practica medicală sunt rifampicina (inductor ai izoenzimelor citocrom P450 1A2, 2C9, 2C19, 3A4, 3A5-7) şi barbituricele (inductori ai izoenzimelor P450 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A4, 3A5-7). Spre deosebire de barbiturice, la care pentru obţinerea efectului de inducţie sunt necesare câteva săptămâni, rifampicina ca inductor acţionează rapid, acţiunea căruia poate fi depistată deja peste 2-4 zile. Inducţia enzimelor provocată de rifampicină şi barbiturice, poate determina micşorarea eficacităţii farmacologice a anticoagulantelor indirecte (warfarina, sincumar, fenilina), ciclosporinei, glucocorticosteroizilor, chetokonazolului, teofilinei, chinidinei, digitoxinei şi verapamilului, ceea ce necesită corecţia regimului de dozare a acestor preparate (tab. 30)

Îndeosebi e de menţionat că la suspendarea inductorului enzimatic al metabolismului substanţelor medicamentoase doza medicamentului administrat concomitent (asociat) trebuie micşorată deoarece are loc creşterea concentraţiei lui în sânge.

Tabelul 30

Inductorii enzimatici şi medicamentele cu eficacitatea terapeutică redusă

Inductorul enzimatic	Medicamentele la care este crescută metabolizarea
1	2
Barbituricele, îndeosebi fenobarbitalul (izoenzimelor citocromului P-450, 1A2, 2A6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A4, 3A5-7)	anticoagulantele orale, antidepresivele triciclice, β-adrenoblocantele, blocantele canalelor calciului, chinidina, ciclosporina, doxiciclina, estrogenii, fenotiazinele, glucocorticoizii, grizeofulvina, metotrexatul
Rifampicina (izoenzimelor citocromului P-450, 1A2, 2C9, 2C19, 3A4, 3A5-7)	anticoagulantele orale, β-adrenoblocantele, chinidina, ciclosporina, digitoxina, (posibil, digoxina), fenitoina, ketoconazolul, metadona, mexiletina, sulfamidele antidiabetice, teofilina, verapamilul
Carbamazepina	anticoagulantele orale, antidepresivele triciclice, doxiciclina, estrogeni, glucocorticoizi, haloperidol
Fenitoina	β-adrenoblocantele, chinidina, ciclosporina, doxiciclina, estrogenii, glucocorticoizii, metadona, teofilina, veropamilul

Unele substanțe medicamentoase sunt în stare de a inhiba sinteza și activitatea enzimelor participante la metabolismul altor preparate. Fenomenul se numește supresia sau inhibiția enzimatică. La dereglarea metabolismului unui preparat de către altul, în organism se mărește concentrația plasmatică a ultimului, ce duce rapid la intensificarea efectului cu riscul dezvoltării acțiunii toxice (de ex.: anticoagulantele indirecte, fenitoina).

Interacțiunea prin inhibiție enzimatică

Acest proces interesează, de regulă, enzimele microzomiale, mai ales cele oxidative (P-450). De obicei, aceasta se datorește competiției pentru locurile de legare ale substratului pe enzimă. Citocromul P-450 este cel mai susceptibil, deoarece poate fixa mai multe substanțe și are locuri de legare aproape saturate la dozele terapeutice. Sunt posibile și legarea substanțelor medicamentoase cu gena ce reglează sinteza anumitor izoenzime citocrom P-450 (cimitidina, fluoxetina, omeprazol), precum și inactivarea directă a izoenzimelor citocrom P-450 și inhibiția interacțiunii citocromului P-450 cu NADF - N - citocrom P-450 - reductaza (flavonoidele).

Efectul inhibitor se dezvoltă mai rapid decât inducția (deja peste 24 ore), depinde de doza inhibitorului (cu cât este mai mare, cu atât mai rapid și puternic acționează), de calea administrării (i/v se dezvoltă mai rapid) și este mai mare când funcția hepatică este afectată.

Consecințele inhibiției enzimatice:

a) micșorarea clearance-ului și creșterea concentrației plasmatice a medicamentului cu majorarea efectului terapeutic, dar mai frecvent apariția reacțiilor adverse.

b) blocarea metabolizării unor metaboliți cu efecte benefice sau nefaste pentru pacient.

Cele mai tipice inhibitoare enzimatice dintre medicamente sunt:

- cimetidina
- cloramfenicolul
- fenilbutazona
- alcoolul (intoxicație acută)
- sulfinpirazona
- eritromicina
- izoniazida
- ketoconazolul

Acestea inhibă metabolismul:

- anticoagulantelor orale
- antidepresivelor triciclice
- blocantelor canalelor calciului
- fenitoinei
- benzodiazepinelor
- β – adrenoblocantelor
- teofilinei

Aşa, anticoagulantele indirecte, izoniazida, fenilbutazona, metilfenidatul, disulfiramul, sulfafenazolul inhibă biotransformarea remediului anticonvulsivant fenitoina şi deseori provoacă manifestarea acţiunii toxice a ei. La administrarea concomitentă a tolbutamidei cu fenilbutazona sau cu anticoagulantele indirecte sau cloramfenicolul, antidiabeticul provoacă hipoglicemia chiar în dozele terapeutice obişnuite. Sunt cunoscute cazuri letale la administrarea concomitentă a azatioprinei sau 6-mercaptopurinei, metabolizate de xantinoxidază cu alopurinolul, inhibitorul acestei enzime. Cimetidina inhibă metabolismul warfarinei şi antipirinei. Inhibitori ai enzimelor metabolizante pot fi nu numai substanţele medicamentoase, dar şi unii compuşi chimici ce se conţin în produsele alimentare. Aşa, flavanoizii sucului de grapefruit sunt inhibitori ai izoenzimelor citocrom P-450 3 A4. Un pahar de suc de grapefruit reduce clearence-ul de 2 ori a nifidepinei (substrat al izoenzimei citocrom P-450 3A4), administrate intern. În acest caz apare o hipotensiune arterială pronunţată şi tahicardie.

În afară de enzimele microzomiale oxidative în procesele metabolice pot fi implicate şi alte enzime:

- anticolinesterazicele, procaina, propanididul – blochează butilcolinesteraza cu creşterea efectului suxametoniului (ditilinei);
- alopurinolul inhibă xantinoxidaza cu amplificarea efectului 6-mercaptopurinei, azatioprinei;
- IMAO - creşte efectul tiraminei;
- disulfiramul, metronidazolul etc. – blochează aldehiddehidrogenaza şi măresc efectul toxic al alcoolului.

Capacitatea unor medicamente de a deregla metabolismul altor preparate uneori este folosită în practica medicală. De exemplu: utilizarea disulfiramului în tratamentul alcoolismului. Acest preparat inhibă descompunerea acetaldehidei, a cărei cumulare în sânge provoacă o senzaţie neplăcută la om. În mod analogic acţionează şi metronidazolul şi derivaţii sulfanilureei.

Influenta asupra excretiei renale. Substanţele medicamentoase pot interacţiona şi la etapa eliminării lor din organism. O importanţă mai mare au două căi de eliminare a medicamentelor – prin rinichi şi cu bila. Preparatele medicamentoase se elimină prin rinichi atât în rezultatul filtrării glomerulare, cât şi a secreţiei active în tubii renali. Interacţiunea medicamentelor la eliminarea lor din organism pot include modificări ale filtraţiei glomerulare, secreţiei canaliculare sau reabsorbţiei canaliculare.

Filtraţia glomerulară şi volumul urinei – procesul de intensificare a acestora (diureza forţată) este în tratamentul intoxicărilor cu toxice dializabile. Unele medicamente, ca antiinflamatoarele nesteroidiene, micşorează filtraţia glomerulară prin inhibiţie a sintezei prostaglandinelor şi astfel pot diminua eliminarea substanţelor dializabile. Medicamentele ce reduc viteza filtraţiei glomerulare, de obicei micşorează presiunea de filtrare prin reducerea volumului sângelui

circulant sau prin micşorarea presiunii arteriale sau tonusului arterelor renale. Administrarea asociată a medicamentelor, ce micşorează viteza filtraţiei glomerulare, cu preparatele, care se elimină preponderent prin filtrarea pasivă, contribuie la creşterea concentraţiei ultimelor în sânge şi la dezvoltarea efectelor adverse nedorite. De exemplu, reducerea vitezei filtrării glomerulare de către furosemid duce la inhibiţia filtrării antibioticelor aminoglicozidice şi levomicetinei cu creşterea concentraţiei lor în sânge (micşorarea clearance-ului renal) şi majorarea riscului nefrotoxicităţii. Nefrotoxicitatea medicamentelor, aşa ca aminoglicozide, pot micşora numărul nefronilor funcţionali şi reduce viteza filtrării glomerulare cu cumularea în organism a unor substanţe medicamentoase, de exemplu digoxinei.

Mai multe medicamente, îndeosebi acizii organici, penetrează din sânge în urină prin epiteliul canalicular, datorită transportului activ, şi pot concura pentru această cale (secreţia canaliculară). Inhibiţia acestui proces de asemenea poate contribui la creşterea concentraţiei în sânge a substanţelor medicamentoase, preponderent eliminate din organism prin această cale (tab. 31)

Tabelul 31

Interacţiunea substanţelor medicamentoase la nivelul secreţiei canaliculare

Inhibitorii secreţiei canaliculare	Substanţele medicamentoase a căror secreţie canaliculară se inhibă
Fenilbutazonă Sulfamide Acid acetilsalicilic Diuretice tiazidice Indometacină	Penicilinele Zidovudin Indometacin
Verapamil Amiodaron Chinidină	Digoxin
Diuretice	Sărurile litiului
Acid acetilsalicilic Antiinflamatoare nesteroidiene	Metotrexat

Concurenţa apare între preparatele, ce utilizează mecanisme unice ale transportului activ în canaliculele proximale ale nefronului (de ex: probenicidul încetineşte excreţia multor preparate, inclusiv penicilinele, unor cefalosporine, indometacinei, dopsonei, acidului acetilsalicilic, poate intensifica toxicitatea metotrexatului). Diureticele, în special furasemidul, de asemenea inhibă secreţia canaliculară a penicilinelor şi cefaloridinei, prelungesc T½ şi măresc concentra-

ţia lor în sânge. Chinidina, inhibând secreţia canaliculară a digoxinei aproximativ de 2 ori, măreşte concentraţia ei în sânge, ciclosporina măreşte concentraţia citostaticului etopozid, ceea ce contribuie la majorarea riscului de apariţie a efectelor toxice ale etopozidului (hemato- şi nefrotoxicitatea).

Reabsorbţia substanţelor medicamentoase filtrate şi secretate are loc în partea distală a canaliculului şi canaliculele.

Reabsorbţiei sunt supuse numai moleculele neionizate ale substanţelor medicamentoase.

În majoritatea cazurilor substanţele medicamentoase prezintă electroliţi slabi, iar solubilitatea lor depinde de gradul de ionizare. Deoarece o influenţă mare asupra gradului de ionizare a substanţelor exercită aciditatea soluţiei, modificările pH-ului, provocate de alte preparate, pot schimba semnificativ eliminarea medicamentelor cu urina. PH-ul urinei creşte la utilizarea bicarbonatului de sodiu şi se micşorează în tratamentul cu acid ascorbic.

La un pH alcalin se intensifică eliminarea acizilor slabi (barbiturice, salicilaţi, sulfamide, acid para-aminobenzoic etc.) şi dimpotrivă, la un pH acid creşte eliminarea bazelor slabe (chinidină, trimetoprim, amfetamină).

Prin administrarea substanţelor medicamentoase, ce provoacă alcalinizarea urinei (bicarbonatul de sodiu), se poate intensifica eliminarea barbituricelor şi salicilaţilor. Acest efect este aplicat în practica medicală la tratarea intoxicărilor cu aceste preparate. În tratamentul cu sulfamide (acizi slabi), pentru a preveni efectele adverse nedorite (cristaluria), se folosesc băuturi alcoolice (ape minerale alcaline). La micşorarea pH-ului urinei se inhibă reabsorbţia canaliculară a amfetaminei, imipraminei, codeinei, morfinei, procainei, chininei, clorochinei, iar la majorarea pH-ului – aminoacizilor, barbituricelor, acidului nalidixic, nitrofurantoinei, salicilaţilor, sulfamidelor, fenilbutazonei.

Interacţiunea substanţelor medicamentoase la nivelul de eliminare din organism poate contribui la apariţia efectelor adverse sistematice şi renale. Aşa, fenobarbitalul, inhibând eliminarea oxiacetohexamidinei, provoacă dezvoltarea hipoglicemiei. Clorura de amoniu, micşorând pH-ul urinei pacienţilor, ce utilizează sulfadimezină, contribuie la formarea acetilsulfadimezinei, care în mediul acid se depune şi provoacă lezarea rinichilor.

Preparatele eliminate cu bila nimeresc în intestin, unde ele se reabsorb sau se elimină cu fecalele în stare neschimbată sau sub formă de metaboliţi ce se formează sub influenţa enzimelor intestinale, bacteriilor etc. Cu bila parţial se elimină penicilinele şi cefalosporinele, ce este necesar de a lua în considerare în farmacoterapia afecţiunilor ficatului şi căilor biliare. Este raţional ca aceste preparate să fie utilizate în tratamentul colecistitei şi colangitei.

Rezultatul interacţiunii farmacocinetice a preparatelor simultan indicate este dereglarea esenţială a procesului normal de absorbţie, transportare, distri-

buire, metabolizare şi excreţie a lor, modificarea cantităţii principiului activ al medicamentelor ce acţionează asupra receptorilor specifici din organele şi ţesuturile sensibile către ele.

Foarte variate sunt rezultatele interacţiunii medicamentelor după indicii farmacodinamiei. Noţiunea de farmacodinamie include tot spectrul de efecte biochimice şi fiziologice a substanţelor medicamentoase, precum şi localizarea şi mecanismul dezvoltării acestor efecte. Rezultatul final de acţiune a substanţelor medicamentoase în acest caz poate depinde esenţial de influenţa lor unidirecţională sau multidirecţională asupra aceloraşi sau diferitor receptori din organe şi ţesuturi, de diferite funcţii ale organismului.

Interacţiunea farmacodinamică este interacţiunea când o substanţă medicamentoasă modifică răspunsul farmacologic al organismului la influenţa altui medicament. Este interacţiunea substanţelor medicamentoase la nivelul moleculelor-ţintă (receptori, enzime, canale ionice etc.) şi alte mecanisme de acţiune, fără modificarea biodisponibilităţii lor (concentraţiei lor în sânge).

Rezultatul clinic important al interacţiunilor farmacodinamice a substanţelor medicamentoase administrate concomitent poate fi sinergismul (acţiunile substanţelor se desfăşoară în acelaşi sens) şi antagonismul (efectele sunt opuse).

Antagonism – interacţiune a medicamentelor asociate ce contribuie la diminuarea sau lipsa (parţială sau totală) a efectelor farmacologice a unuia sau ambelor substanţe medicamentoase.

Antagonismul poate fi fizic, dacă la baza acţiunii opuse stau legităţile fizice; chimic – dacă interacţiunea preparatelor se produce datorită reacţiilor chimice.

Antagonismul fiziologic (funcţional) se dezvoltă când substanţele medicamentoase manifestă influenţe diverse asupra unor şi aceloraşi (antagonism direct, competitiv) sau diferite ţinte celulare (antagonism indirect, necompetitiv). În afară de sinergism şi antagonism, există sinergo-antagonism sau antagonismo-sinergism, când două substanţe în dependenţă de doză manifestă şi sinergism şi antagonism. Antagonismul fiziologic pe larg este folosit în practică pentru tratamentul intoxicărilor (atât cu medicamente, cât şi cu toxice) şi corecţia influenţei negative a medicamentelor.

Ca exemplu de interacţiune de tip antagonistă clinic importantă poate servi micşorarea de către antiinflamatoarele nesteroidiene a eficacităţii substanţelor antihipertensive (inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, diuretice, β-adrenoblocante) şi mărimea frecvenţei decompensărilor în insuficienţa cardiacă cronică (posibil prin micşorarea eficacităţii diureticelor şi IEC) prin inhibarea acestora a sintezei prostaglandinelor vasodilatatoare în rinichi.

Sinergism-acţiune unidirecţională a medicamentelor administrate concomitent care asigură un efect farmacologic mai pronunţat decât acţiunea fiecărui medicament în parte.

Fenomenul de sinergism are importanță teoretică și semnificativ practică. Dorind de a primi un efect terapeutic de o anumită intensitate, medicul poate indica o doză mai mică a preparatelor ce acționează în același sens, cu reducerea toxicității compușilor folosiți și sporirea acțiunii terapeutice a combinației. În rezultatul interacțiunilor farmacodinamice sinergice este intensificarea efectelor principale și/sau celor adverse.

Așa, β-adrenoblocantul propranolol și blocantul canalelor lente de calciu varapamil micșorează contractilitatea miocardului (efect inotrop negativ), reduc frecvența contracțiilor cardiace (efect cronotrop negativ), inhibă conductibilitatea atrio-ventriculară și al. Administrarea concomitentă a acestor două preparate sporesc efectele farmacologice menționate, asocierea propranolol și verapamil este potențial periculoasă. Acțiunea hipoglicemică a insulinei poate fi semnificativ intensificată de preparatele hipoglicemice – derivații sulfonilureei. Deși uneori astfel de interacțiuni se folosesc cu scopuri terapeutice, acestea pot provoca efecte nedorite (hipoglicemie) și necesită un control mai strict al inofensivității lor. Asocierea teofilinei cu β_2 – adrenomimeticele, de exemplu salbutamolul, provoacă o acțiune bronholitică cu mult mai pronunțată, decât acțiunea acestor medicamente în parte, însă în acest caz semnificativ se mărește riscul dereglărilor ritmului cardiac.

Majoritatea antibioticelor inhibă activitatea microflorei intestinale normale, care sintetizează vitamina K, de aceea la administrarea lor concomitentă cu anticoagulantele indirecte (după mecanismul de acțiune acestea sunt antagoniști ai vitaminei K) crește semnificativ riscul complicațiilor hemoragice.

Se deslușesc următoarele tipuri de interacțiune sinergică a preparatelor administrate concomitent, ce duc la amplificarea efectului farmacologic comparativ cu efectul la utilizarea lor separată:

a) acțiunea sensitizantă – intensificarea efectului farmacologic al unui medicament de către altul, care de sine stătător nu provoacă acest efect farmacologic;
b) acțiunea aditivă – acțiunea medicamentelor asociate este mai mare decât acțiunea unuia din componenți, dar mai mică decât suma efectelor lor;
c) acțiunea sumare – efectul farmacologic final al asocierii preparatelor este egal cu suma efectelor produse de fiecare preparat în parte;
d) acțiunea potențată – efectul final produs prin asociere este mai mare ca suma efectelor în administrare separată.

În dependență de mecanismul interacțiunilor antagonismul și sinergismul pot fi: direct și indirect.

Interacțiunea farmacodinamică directă are loc când ambele substanțe medicamentoase acționează asupra unuia și aceluiași biosubstrat: moleculele-țintă

specifice (receptori, enzime, canale ionice etc.), sistemele intermediare secundare, sisteme mediatoare transportoare.

Interacțiuni la nivelul receptorilor specifici. A concura pentru receptori specifici pot atât agoniștii, cât și antagoniștii. Exemplu clasic de interacțiune competitivă este utilizarea M-colinoblocantului atropina în supradozarea substanțelor M-colinomimetice sau intoxicările cu ele. Interacțiunea competitivă a acestor substanțe medicamentoase în alte situații pot fi periculoase. Așa, la pacienții cu glaucom ce utilizează pilocarpina, administrarea atropinei în calitate de remediu spasmolitic, în unele din afecțiunile asociate, poate duce la creșterea bruscă a presiunii intraoculare. Un alt exemplu de antagonism competitiv poate fi interacțiunea adrenoblocantelor cu adrenomimeticele. La supradozarea β-adrenoblocantelor se folosește β_1- adrenomimeticul – dobutamina.

Modificarea cineticii medicamentelor la locul de acțiune. Substanțele medicamentoase pot modifica transportul, biotransformarea și fixarea (legarea) cu sectoarele tisulare inactive a altor substanțe. Aceste modificări cinetice, în esență, totuși se referă la interacțiuni farmacodinamice ale medicamentelor, deoarece ele se realizează în regiunea receptorilor specifici și sunt strâns legate de mecanismul de acțiune al preparatelor. Ca exemplu de o astfel de interacțiune poate servi modificarea acțiunii hipotensive a guanetidinei sub influența antidepresivelor triciclice.

Guanetidina penetrează în terminațiunile neuronilor adrenergici și provoacă eliberarea noradrenalinei, care este scindată de MAO. Pe fondal de epuizare a rezervelor de noradrenalină scade tensiunea arterială. Antidepresivele triciclice, blocând sistemul transportor membranar, deregleaza absorbția guanetidinei de varicozitățile fibrelor adrenergice și preîntâmpină acțiunea ei. Administrarea dezipraminei pacienților care cu succes au fost tratați cu guanetidină sau betidină, de asemenea contribuie la creșterea TA, iar în unele cazuri – la înlăturarea completă a acțiunii hipotensive a preparatului.

Influența la nivelul de transmisie sinaptică (sistemelor mediatoare). Efectul terapeutic al unor substanțe medicamentoase se datorează nu excitației sau inhibiției nemijlocite a lor a receptorilor specifici, ci influenței asupra diverselor etape în transmiterea excitației. Eficacitatea a astfel de preparate semnificativ se modifică la utilizarea concomitentă a substanțelor medicamentoase cu influența asupra unuia și aceluiași mediator. De exemplu, interacțiunea rezerpinei cu inhibitorii MAO. Rezerpina deregleaza depozitarea noradrenalinei în vezicule, ce contribuie la epuizarea rezervelor de mediator. Înlăturarea efectului de către inhibitorii MAO duce la creșterea conținutului scăzut de catecolamine din creier.

Inhibitorii MAO, micșorând scindarea mediatorilor, intensifică și prelungesc acțiunea efedrinei și altor simpatomimetice, contribuie la creșterea tensiunii

arteriale, deoarece inhibitorii MAO măresc conţinutul noradrenalinei în regiunea presinaptică, iar efedrina contribuie la eliminarea ei în fisura sinaptică. În anesteziologie pe larg se aplică antagonismul dintre substanţele curareforme, care blochează receptorii sensibil la acetilcolină şi anticolinesterazicele, adică inhibitorii acetilcolinesterazei, – enzimă ce inactivează acetilcolina. La administrarea neostigminei (prozerinei), galantaminei şi altor preparate din această grupă, creşte concentraţia acetilcolinei, ceea ce duce la substituirea (deplasarea) miorelaxantelor de pe receptorii musculaturii scheletale şi restabilirea transmiterii excitărilor neuromusculare.

Interacţiunile farmacodinamice indirecte se realizează prin influenţa substanţelor medicamentoase asupra diverselor biosubstrate şi pot evalua la nivelul celulelor efectoare, organelor şi sistemelor funcţionale. Interacţiunea substanţelor medicamentoase ce posedă diverse mecanisme de acţiune, pot modifica manifestarea efectului clinic.

De exemplu, intensificarea efectului hipotensiv poate fi observat la utilizarea antagoniştilor de Ca şi inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), datorită influenţei lor asupra diverselor mecanisme de reglare a tonusului vascular (sinergism). Efectul hipotensiv se intensifică la asocierea β-adrenoblocantelor cu diureticele, deoarece ultimele înlătură reţinerea nedorită a lichidului în organism, provocată de β-adrenoblocante. Interacţiunea farmacodinamică se manifestă la combinarea bronhodilatatoarelor cu diverse mecanisme de acţiune – β_2-adrenomimetice şi colinoblocantului ipratropiu bromid, ceea ce duce la intensificarea efectului bronhodilatator.

La interacţiunea preparatelor cu diverse mecanisme de acţiune poate avea loc şi reducerea efectului. Aşa, substanţele antiinflamatoare nesteroidiene micşorează acţiunea hipotensivă a inhibitorilor enzimei de conversie (ECA), datorită inhibiţiei sintezei prostaglandinelor vasodilatatoare în peretele vascular. În rezultatul interacţiunii farmacodinamice indirecte se diminuează activitatea antibacteriană a antibioticelor bactericide (β-lactamine, aminoglicozide) la asocierea lor cu antibioticele bacteriostatice (tetracicline, macrolide, lincozamide), deoarece primele sunt active faţă de celulele bacteriene în faza de creştere şi diviziune, iar celelalte inhibă creşterea şi înmulţirea lor.

Interacţiunile farmacodinamice la nivelul organelor efectoare sunt prezentate în tabelul 32, şi indică necesitatea de a evita administrarea concomitentă a substanţelor medicamentoase ce provoacă acţiune toxică asupra aceluiaşi organ.

Aşadar, teoretic şi clinic aspectele interacţiunii remediilor medicamentoase sunt foarte actuale, deoarece în ultimii ani s-au înteţit comunicările despre interacţiunea lor, sunt descrise mai multe cazuri de apariţie a complicaţiilor, uneori chiar cu sfârşit letal.

Tabelul 32

Substanțele medicamentoase ce posedă efecte organotoxice

Hepatotoxicitate	Nefrotoxicitate	Ototoxicitate	Hemato-toxicitate	Ulcerogenă
Alcool Grizeofulvină Fenitoină Izoniazid Inhibitorii MAO Itraconazol Cloramfenicol Metotrexat Mercaptopurin Oxacilină Paracetamol Fenotiazine Rifampicină Tetracicline Fenacetină Fluconazol Cloralhidrat	Aminoglicozide Fenilbutazonă Grizeofulvină Sulfamide Fenacetină Furosemid Cefalosporine	Aminoglico-zide Furosemid Acid etacrinic	Derivații pirazolonei Tiamazol Cloramfenicol Ticlopidină Fenotiazine Citostatice	Glucocorti-coizii Antiinfla-matoare nesteroi-diene Reserpina

Deci, paralel cu aspectele pozitive, farmacoterapia asociată are și dezavantajele sale, ce constau în reacțiile adverse ale preparatelor în rezultatul interacțiunii lor.

Studierea mecanismelor de interacțiune, precum și informarea la timp a medicilor cu posibilele complicații ale politerapiei, cunoscute la ora actuală, constituie una din căile reale de mărire a eficacității terapiei combinate. Toate acestea necesită un studiu minuțios și multilateral al oricărei manifestări de aplicare asociată a medicamentelor, eforturi comune mari ale clinicienilor și farmacologilor. Progresul farmacoterapiei e strâns legat nu numai de cercetarea și elaborarea preparatelor noi, dar și de elaborarea celor mai raționale și mai efective căi de utilizare a lor, depistarea și studierea unui număr mare de posibile asocieri de medicamente. Elaborarea asocierilor raționale de medicamente, deși nu substituie crearea substanțelor medicamentoase noi, totuși prezintă o necesară completare a ei și totodată din punct de vedere economic mult mai avantajosă. Doar numai studiile comune multiplanice a experimentatorilor și clinicienilor vor permite de a înțelege și de a prognoza sigur rezultatele finale de asociere a mai multor medicamente. Fără îndoială, asocierea rațională a medicamentelor

constituie o metodă efectivă de optimizare a farmacoterapiei. Ea permite de a obţine o amplificare necesară a proprietăţilor substanţei medicamentoase pentru cazul concret şi totodată de a preîntâmpina dezvoltarea aspectelor negative a acţiunii preparatului.

Ţinând seama de numeroasele situaţii şi de complexitatea mecanismelor de acţiune nu se pot prevedea toate interacţiunile posibile, fiind necesar să se evite, pe cât e posibil, asocierile, cu excepţia unor situaţii bine justificate, când se utilizează scheme sau asocieri, fundamentate pe date de farmacologie şi verificate clinic.

Necesită a fi cunoscute, în special, interacţiunile medicamentelor utilizate curent în terapeutică şi cele care pot determina riscuri deosebite (tab. 33, 34).

Tabelul 33

Principalele interacţiuni medicamentoase importante din punct de vedere clinic

Medicament	Interacţiune cu	Efectele interacţiunii
1	2	3
Acid acetilsalicilic (vezi şi AINS)	Anticoagulante orale Corticoizi	Creşte efectul anticoagulant Risc de sângerări digestive
Acid etacrinic (vezi diuretice saluretice)		
Acid folic	Barbiturice Fenitoină	Scade efectul barbituricelor Scade efectul fenitoinei
Acid nalidixic	Bacteriostatice Anticoagulante orale	Scade activitatea Poate creşte efectul anticoagulant
Acid valproic (valproat de sodiu)	Barbiturice Fenitoină Salicilaţi	Creşte efectul barbituricelor Creşte efectul fenitoinei Creşte efectul acidului valproic
Alopurinol	Anticoagulante orale	Creşte efectul anticoagulant
	Azatioprină Ciclofosfamidă Mercaptopurină Teofilină	Creşte toxicitatea substanţelor asociate
Aminoglicozide	Acid etacrinic	Creşte ototoxicitatea
	Bumetanid Furosemid	
	Ciclosporină Cefalosporine Cisplatină	Creşte nefrotoxicitatea
	Tubocurarină	Creşte efectul curarizant

1	2	3
Amiodaronă	Anticoagulante orale	Creşte efectul anticoagulant
	Antagonişti calcici Beta-blocante Antiaritmice	Efecte cronotrop-negative marcate
	Digoxină Fenitoină	Creşte nivelul digoxinei Creşte efectul fenitoinei şi scade efectul amiodaronei
Amfotericina B	Ciclosporină Cardiotonice Curarizante	Nefrotoxicitate Aritmii Creşte efectul curarizant
Amantadină	Anticolinergice Simpatomimetice Alcool	Cresc efectele secundare anticolinergice Cresc efectele centrale Scade toleranţa la alcool
Analgezice opioide	Deprimante centrale Alcool	Cresc efectele deprimante
Androgeni, anabolizante	Anticoagulante orale Ciclosporină	Creşte efectul anticoagulant Creşte efectul ciclosporinei
	Insulina Antidiabetice orale	Hipoglicemie
Anestezice locale (procaină, tetracaină)	Sulfamide	Scade efectul antibacterian
Anestezice locale amide (lidocaină)	Propranolol Cimetidină	Creşte toxicitatea lidocainei
Antiacide (Ca, Al, Mg)	Ciprofloxacină Izoniazidă Ketonazol Norfloxacină Tetraciclină (cu excepţia Doxaciclinei) Digoxină Fier Florură de sodiu	Scade absorbţia substanţelor respective
	Chinidină	Creşte toxicitatea chinidinei

1	2	3
Anticolinergice	Amantadină Antidepresive triciclice Antihistaminice H_1 Alte anticolinergice Chinidină Neuroleptice	Cresc efectele secundare anticolinergice
	Ketoconazol Levodopa	Scade efectul substanțelor respective
	Digoxină	Crește efectul digoxinei
Anticoagulante orale	Acid nalidixic Acid valproic Amiodaronă Androgeni şi anabolizante Alopurinol Antireumatismale (AINS) Antitiroidiene Antibiotice macrolide Benzafibrat Chinidină Cloralhidrat Cloramfenicol Cimetidină Clofibrat Cotrimoxazol Disulfiram Fluconazol Hormoni tiroidieni Izoniazidă Ketoconazol Metronidazol Miconazol Tetraciclină Vaccin antigripal	Crește efectul anticoagulant
	Alcool	Tendință la hemoragii dacă există leziuni hepatice sau abuz de alcool

1	2	3
	Aminoglutetimidă Barbiturice Carbamazepină Chinolonefluorate Colestiramină Contraceptive orale Glucocorticoizi Glutetimidă	Scade efectul anticoagulant
	Griseofulvină Primidonă Rifampicină Sucralfat	Scade efectul anticoagulant
	Fenitoină Sulfamide antidiabetice	Poate crește concentrația fenitoinei Crește efectul hipoglicemiant
Antidepresive triciclice	Alcool acut Anticolinergice Barbiturice Chinidină Clonidină Cimetidină Guanetidină Simpatomimetice	Crește efectul deprimant al alcoolului Cresc efectele secundare anticolinergice Scade efectul antidepresiv Crește cardiotoxicitatea Scade efectul hipotensor Cresc efectele secundare antidepresive Scade efectul guanetidinei Hipertensiune, aritmii
Antidiabetice orale (sulfamide)	Alcool acut Alcool cronic Androgeni și anabolizante Acid acetilsalicilic (doze mari) Anticoagulante orale Beta-blocante Ciclofosfamidă Clofibrat Fenilbutazonă și derivați Fluconazol Tetraciclină	Crește efectul hipoglicemiant Reacții de tip disulfiram Scade efectul hipoglicemiant Crește efectul hipoglicemiant
	Diuretice (tiazidice)	Echilibrare dificilă a diabetului

1	2	3
	Adrenergice Acid nicotinic Clorpromazină Corticoizi Tiroidiene	Scade efectul antidiabetic
	Contraceptive orale	Modifică toleranța la glucide
Antihistaminice (H_1)	Alcool Deprimante centrale	Crește efectul deprimant (cu excepția astemizol)
	Anticolinergice	Cresc efectul secundare antico-linergice (cu excepția astemizol)
Antihistamine (H_2)	Alcool acut Anticoaguiante orale Antidepresive triciclice Fenitoină Benzodiazepine Beta-blocante Chinidină Carbamazepină Nifedipină Teofilină	Crește activitatea (durata) substanțelor asociate
	Lidocaină Ketoconazol Antiacide cu Al, Mg	Crește toxicitatea lidocainei Scade absorbția ketoconazol Scade absorbția cimetidinei
Antiinflamatorii nesteroidiene (AINS)	Antihipertensive	Reducerea efectul hipotensor mai ales pentru indometacină, ibuprofen, naproxen, piroxicam, salicilați în doze mari
	Anticoagulante orale	Crește efectul anticoagulant în special pentru fenilbutazonă, acid acetilsalicilic, acid meclofenamic, mefenamic, azapropazonă, oxifenbutazonă
	Inhibitorii enzimei de conversie	Scade efectul hipotensor mai ales captopril și enalapril
	Litiu	Crește toxicitatea litiului, în special diclofenac, fenilbutazonă, indometacină, naproxen, piroxicam
	Metotrexat	Crește toxicitatea metotrexat, mai ales azapropazonă, fenilbutazonă, indometacină, ketoprofen, naproxen, salicilați

1	2	3
Antitiroidiene	Medicamente cu iod Tiroxină Cumarinice Propranolol	Scade efectul antitiroidienelor Scade efectul tiouracil Creşte efectul anticoagulant Creşte efectul propranolol
Aur preparate de	Pirazoloni Citostatice	Creşte medulotoxicitatea
	Fier oral	Scade efectul aur
Azatioprina, mercaptopurina	Alopurinol Curarizante Substanţe medulotoxice	Creşte toxicitatea azatioprinei Scade efectul curarizant Creşte toxicitatea medulară
Barbiturice	Acid folic Acid valproic Alcool acut Alcool cronic Anticoagulante orale Antidepresive Cloramfenicol Ciclosporină Cisplatină Chinidină Contraceptive orale Corticosteroizi Deprimante centrale Disopiramidă Doxiciclină Felodipină Fenitoină	Scade efectul barbituricelor Creşte efectul barbituricelor Creşte efectul barbituricelor Scade efectul barbituricelor Scade efectul anticoagulant Scade efectul antidepresiv Scade efectul cloramfenicol, creşte efectul barbituric Scade efectul ciclosporinei Scade efectul cisplatină Scade efectul chinidinei Scade efectul contraceptiv Scade efectul corticosteroizi Creşte efectul barbituric Scade efectul disopiramidei Scade efectul doxiciclinei Scade efectul felodipinei Creşte sau scade efectul fenitoinei în cazul schimbării medicaţiei
	Nifedipină Teofilină Verapamil	Scade efectul nifedipinei Scade efectul teofilinei Scade efectul verapamil

1	2	3
Benzodiazepine	Alcoolism acut Deprimante centrale în general Diltiazem	Creşte efectul benzodiazepinelor
	Macrolide	Creşte efectul benzodiazepinelor, mai ales triazolam
	Cimetidină Contraceptive orale Disulfiram	Creşte efectul benzodiazepinelor cu excepţia: lorazepam, oxazepam, temazepam
Blocante beta-adrenergice	Amiodaronă Blocante canale Ca Clonidină	Deprimare sinusală şi AV Scade funcţia cardiacă Crize hipertensive după întreruperea clonidinei
	Cardiotonice Insulina Lidocaină Prazosin Sulfamide antidiabetice Verapamil	Bradicardie, bloc A-V Hipoglicemie Creşte efectul lidocaină Hipotensiune ortostatică Hipoglicemie Deprimare sinusală şi AV
	Cimetidină Clorpromazină Furosemid Hidralazină	Reduc metabolizarea hepatică a substanţelor respective (mai ales propranolol, metoprolol)
	Indometacină	Scade efectul antihipertensiv
Calciu (săruri parenteral)	Beta-blocante Cardiotonice	Aritmii
Carbamazepină	Anticoagulante orale Doxiciclină Cimetidină Contraceptive orale Corticosteroizi Tiroidiene (hormoni tiroidieni) Izoniazidă Macrolide Teofilină Verapamil	Scade efectul anticoagulant Scade efectul doxiciclinei Creşte efectul cimetidinei Pierderea efectului contraceptiv Scade efectul corticosteroizi Creşte necesarul de tiroidiene Creşte efectul carbamazepinei Creşte efectul carbamazepinei Scade efectul teofilinei Creşte efectul carbamazepinei

1	2	3
Cardiotonice	Simpatomimetice Beta-blocante Calciu (săruri de) Colestiramină Fenitoină Saluretice (hipopotasemie) Aminoglutetimidă Chinidină Rifampicină Amiodaronă Blocante Ca	Aritmii Bradicardii, bloc A-V Aritmii Scade efectul cardiotonicelor Scade efectul cardiotonicelor Crește toxicitatea cardiotonicelor Scade efectul digitoxinei Crește efectul digitoxinei Scade efectul digitoxinei Crește efectul digoxinei Crește efectul digoxinei mai ales verapamil, nu influențează nifedipina
	Chinidină Macrolide Anticolinergice Ciclosporină Metoclopramidă	Crește efectul digoxinei
Cefalosporine	Alcool acut	Reacție de tip disulfiram mai ales pentru cefamadol, cefoperazonă, latamoxef
	Aminoglicozide, Polimixina B Colistin Saluretice în doze mari	Creșterea nefrotoxicității
	Anticoagulante	Risc de sângerare
Chinidină	Amiodaronă Antiacide în general Anticoagulante orale Antidepresive triciclice Anticolinergice Barbiturice Cimetidină Cardiotonice Fenitoină Metoclopramidă Rezerpină Rifampicină	Aritmii ventriculare Cresc toxicitatea chinidinei Crește efectul anticoagulant Crește cardiotoxicitatea chinidinei Cresc efectul anticolinergice Scade efectul chinidinei Crește efectul chinidinei Crește efectul cardiotonic Scade efectul chinidină Crește efectul chinidinei Crește efectul chinidinei Scade efectul chinidinei
	Timolol (colir) Verapamil	Bradicardie Scade TA

1	2	3
Ciclofosfamidă	Antidiabetice orale Alopurinol Suxametoniu	Creşte efectul hipoglicemiant Medulotoxicitate Cresc efectul suxametoniului
Ciclosporină	Aminoglicozide Amfotericina B	Creşte toxicitatea ciclosporinei, în special renală
	Androgeni şl anabolizante	Creşte efectul ciclosporinei
	Barbiturice Blocante Ca	Scade efectul ciclosporinei Creşte toxicitatea ciclosporinei (diltiazem,verapamil)
	Contraceptive orale Corticosteroizi	Creşte toxicitatea ciclosporinei Creşte efectul dozelor mici de corticosteroizi; dozele mari pot creşte toxicitatea ciclosporinei
	Digoxină Diuretice antialdosteronice	Creşte efectul digoxinei Hiperpotasemie
	Estrogeni Fenitoină Inhibitorii enzimei de conversie	Creşte toxicitatea ciclosporinei Scade efectul ciclosporinei Hiperpotasemie
	Ketoconazol Macrolide Melfalan Norfloxacină Potasiu săruri Progestative Rifampicină	Creşte toxicitatea ciclosporinei Creşte toxicitatea ciclosporinei Creşte efectul nefrotoxic Creşte efectul ciclosporinei Risc de hiperpotasemie Creşte toxicitatea ciclosporinei Scade efectul ciclosporinei
Cimetidină vezi antihistaminice H_2		
Chinolone fluorurate	Antiacide	Scade absorbţia chinolonelor
	Teofilină Cafeină Anticoagulante orale Rifampicină	Scade elim. substanţelor respective, toxicitatea crescută Scade metabolizarea acestora Poate să scadă nivelul plasmatic al chinolonelor
Cisplatin	Aminoglicozide Alopurinol	Oto- şi nefrotoxicitate Medulotoxicitate

1	2	3
Clofibrat ş.a.	Anticoagulante orale Antidiabetice orale	Creşte efectul anticoagulant Creşte efectul hipoglicemiant
Clonidină	Deprimante centrale şi alcool Antidepresive triciclice Beta-blocante Cardiotonice	Creşte activitatea deprimantă Scade efectul antihipertensiv Bradicardie, bloc A-V, crize hipertensive după oprirea clonidinei Bradicardie bloc A-V
	Diuretice Vasodilatatoare	Creşte efectul hipotensiv
Cloramfenicol	Subst. medulotoxice Metotrexat	Creşte toxicitatea medulară Creşte toxicitatea metotrexatului
	Anticoagulante orale Hidantoine Sulfamide antidiabetice	Creşte efectul substanţelor asociate
Colestiramină	Anticoagulante orale Cardiotonice Diuretice tiazidice Paracetamol Tiroidiene (hormoni) Tetraciclină	Scade efectul anticoagulant Scade efectul cardiotonic Scade efectul diuretic Scade efectul paracetamol Scade efectul tiroidienelor Scade efectul tetraciclinei
Contraceptive orale	Barbiturice Benzodiazepine Carbamazepină Ciclosporină Fenitoină Rifampicină Teofilină	Pierderea efectului contraceptiv Creşte efectul benzodiazepinelor cu excepţia lorazepam, oxazepam, temazepam Pierderea efectului contraceptiv Creşte toxicitatea ciclosporinei Pierderea efectului contraceptiv Pierderea efectului contraceptiv Creşte toxicitatea teofilinei
Corticosteroizi	Antihipertensive Barbiturice Carbamazepină Ciclosporină	Scade efectul antihipertensiv Scade efectulbarbituricelor Scade efectul corticosteroizilor Creşte efectul dozelor mici de corticosteroizi, dozele mari pot creşte toxicitatea ciclosporinei
	Diuretice saluretice Fenitoină Izoniazidă	Hipopotasemie Scade efectul corticosteroid Scade efectul izoniazidei

1	2	3
	Ketoconazol Rifampicină	Creşte efectul corticosteroizilor Scade efectul corticosteroizilor
Digitalice (vezi cardiotonice)		
Diuretice	Colestiramină Inhibitorii enzimei de conversie Antidiabetice orale	Scade efectul colestiramină Hipotensiune severă Echilibrarea dificilă a diabetului
Diuretice antialdosteronice (spironolactonă)	Antiinflamatoare nesteroidiene Carbenoxolonă	Scade efectul spironolactonei Scade efectul carbenoxolonei
	Ciclosporină Inhibitorii enzimei de conversie Potasiu-săruri	Hiperpotasemie
	Hipotensive Alcaloizi, secara cornută	Risc de hipotensiune Vasoconstricţie periferică, risc de gangrenă
Diuretice saluretice	Aminoglicozide AINS Antidiabetice orale Cefalosporine Cisplatină Corticosteroizi Cardiotonice Litiu Propranolol	Ototoxicitate (furosemid) Scade efectul diuretic Creşte efectul hipoglicemiant Nefrotoxicitate Ototoxicitate Hipopotasemie Hipopotasemie toxicitatea cardiotonicelor crescută Creşte toxicitatea litiului La diabetici se constată o creştere a glicemiei
Disulfiram	Anticoagulante orale Barbiturice Benzodiazepine	Creşte efectul anticoagulant Scade interacţiunea cu alcoolul Creşte efectul benzodiazepinelor cu excepţia lorazepam, oxazepam, temazepam
	Fenitoină Izoniazidă Teofilină	Creşte toxicitatea fenitoinei Tulburări psihice Creşte efectul (toxicitatea) teofilinei
Dopamină	Alcaloizi din secara cornută	Vasoconstricţie periferică, risc de gangrenă

1	2	3
Doxiciclină	Barbiturice Carbamazepină Fier (oral)	Scade efectul doxiciclinei Scade efectul doxiciclinei Scade efectul doxiciclinei și al preparatelor de fier
Dihidroderivații ergotoxinei	Macrolide	Risc crescut de ergotism
	Dopamină Spironolactonă	Vasoconstricție periferică
Eritromicină	Anticoagulante orale Benzodiazepine Carbamazepină Ciclosporină Digoxină Dihidroergotamină Teofilină	Crește efectul anticoagulant Crește efectul benzodiazepinei Crește efectul carbamazepinei Crește toxicitatea ciclosporinei Crește toxicitatea digoxinei Efect vasoconstrictor Crește toxicitatea teofilinei
Fenitoină	Acid valproic Alcool acut Anticoagulante orale Amiodaronă Cimetidină Cloramfenicol Disulfiram Fluconazol Fenilbutazonă Izoniazidă Metronidazol Neuroleptice	Crește efectul (toxicitatea) fenitoinei
	Cardiotonice Ciclosporină Contraceptive Corticosteroizi Metadonă	Scade efectul substanțelor asociate
	Metotrexat	Crește toxicitatea metotrexatului
	Acid folic Alcoolism	Scade efectul fenitoinei
	Barbiturice	Efectul fenitoinei scade sau crește în cursul schimbării tratamentului
Fier oral	Tetraciclină	Scade efectul reciproc
	Antiacide Colestiramină	Scade absorbția fierului

1	2	3
Furosemid şi acid etacrinic (vezi diuretice saluretice)		
Griseofulvina	Anticoagulante orale Barbiturice, contraceptive	Scade efectul substanţelor asociate
Guanetidină	Antidepresive triciclice Barbiturice Contraceptive orale Efedrina	Scade efectul substanţelor asociate
Haloperidol	Litiu	Toxicitate crescută
Heparină	Salicilaţi	Risc hemoragii
Inhibitorii enzimei de conversie	Antiinflamatoare nesteroidiene Ciclosporină Diuretice Antialdosteronice Litiu	Scade efectul hipotensor Hiperpotasemie Hipotensiune marcată Hiperpotasemie Nefrotoxicitate
Insulina	Acid acetilsalicilic Clofibrat Anabolizante Beta-blocante Ciclofosfamidă Metildopa	Cresc efectul insulinei
	Acid nicotinic Antidepresive triciclice Corticosteroizi Fenitoină Heparină Izoniazidă Saluretice doze mari	Scad efectul insulinei
Izoniazidă	Alcool Antiacide Anticoagulante orale Carbamazepină Disulfiram Fenitoină	Scade toleranţa la alcool Scade efectul izoniazidei Creşte efectul anticoagulant Creşte efectul carbamazepinei Creşte efectul disulfiram Creşte toxicitatea fenitoinei
Ketoconazol	Alcool acut Antiacide Anticolinergice Ciclosporină Cimetidină Corticosteroizi Anticoagulante orale	Reacţie tip disulfiram Scade efectul ketoconazol Scade efectul ketoconazol Creşte toxicitatea ciclosporină Scade efectul ketoconazol Creşte efectul corticosteroizi Creşte efectul anticoagulant

1	2	3
Levodopa	Anticolinergice Piridoxină Rezerpină	Scade efectul levodopa
	Neuroleptice Opioide	
	Antihipertensive Guanetidină Simpatomimetice	Creşte efectul antihipertensiv Aritmii Creşte efectul simpatomimetic
Lincomicină	Macrolide Tubocurarină	Antagonism Creşte efectul curarizant
Litiu	Acetazolamidă Antiinflamatoare nesteroidiene	Scade efectul litiului Creşte toxicitatea litiului, mai ales diclofenac, indometacină, naproxen, fenilbutazonă, piroxicam
	Haloperidol Inhibitorii enzimei de conversie Iod, săruri de Metildopa Metociopramidă Saluretice Teofilină Verapamil	Creşte toxicitatea SNC Nefrotoxicitate Hipotiroidie Creşte toxicitatea litiului Creşte toxicitatea litiului Creşte efectul litiului Scade efectul litiului Creşte toxicitatea litiului
Magneziu (săruri parenteral)	Calciu i.v. Tubocurarină	Scade efectul magneziu Creşte efectul tubocurarinei
Melfalan	Acid nalidixic Ciclosporină	Enterocolită hemoragică Nefrotoxicitate
Meprobamat	Deprimante centrale şi alcool	Creşte efectul deprimant
Metaqualonă	Deprimante centrale şi alcool	Creşte efectul deprimant
Metildopa	Litiu Deprimante centrale, alcool	Creşte toxicitatea litiului Creşte efectul deprimant
Metociopramidă	Litiu Neuroleptice Diverse medicamente	Creşte toxicitatea litiului Tulb. extrapiramidale Scade absorbţia

1	2	3
Metotrexat	Antiinflamatoare nesteroidiene Barbiturice Cloramfenicol Etretinat Fenitoină Probenecid Sulfamide	Cresc toxicitatea metotrexatului
Metronidazol	Alcool acut Anticoagulante orale Fenitoină	Reacţie de tip disulfiram Creşte efectul anticoagulant Creşte toxicitatea fenitoinei
Neuroleptice	Anticolinergice Antihipertensive Antidepresive triciclice Deprimante centrale şi alcool Fenitoină Levodopa Metoclopramidă Propranolol	Creşte efectul sec. anticolinergice Hipotensiune marcată Creşte toxicitatea neurolepticelor Creşte deprimarea SNC Creşte toxicitatea fenitoinei Creşte toxicitatea levodopei Tulburări extrapiramidale Creşte efectul neuroleptic
Nifedipină	Barbiturice Cimetidină Hipotensive	Scade efectul nifedipinei Creşte efectul nifedipinei Creşte efectul hipotensiv
Nitrofurantoină	Antiacide (Mg) Acid nalidixic	Scade efectul nitrofurantoinei Antagonism
Nitroglicerină	Hipotensive Alcool Antidepresive triciclice	Creşte efectul hipotensor
Paracetamol	Alcoolism Zidovudină	Creşte hepatotoxicitatea paracetamolului Creşte toxicitatea zidovudinei
Penicilină	Anticoagulante orale Contraceptive orale	Complicaţii la doze mari de penicilină i.v. Scade efectul contraceptiv
Prazosin	Beta-blocante	Hipotensiune ortostatică
Pirazinamidă	Antigutoase Antidiabetice orale	Scade eliminarea acidului uric Creşte efectul hipoglicemiant

1	2	3
Rifampicină	Anticoagulante orale Chinidină Ciclosporină Cloramfenicol Contraceptive orale Corticosteroizi Digitoxină Fenitoină Sulfamide antidiabetice Teofilină	Scade efectul medicamentelor asociate
	Izoniazidă Medicamente hepatotoxice	Creşte hepatotoxicitatea
Simpatomimetice	Antidepresive triciclice Antihipertensive Beta-blocante Cardiotonice Levodopa Teofilină	Hipertensiune, aritmii Controlul dificil al T.A. Scade bronhodilataţia Aritmii Hipertensiune arterială Creşte toxicitatea simpatomimeticelor (doze mari)
Spironolactonă (vezi diuretice antialdosteronice)		
Tamoxifen	Anticoagulante orale	Creşte efectul anticoagulant
Teofilină	Alopurinol Cimetidină Ciprofloxacină Contraceptive orale Disulfiram Norfloxacină Propranolol Vaccin antigripal	Cresc efectul (toxicitatea) teofilinei
	Adrenergice (efedrina doze mari)	Creşte toxicitatea adrenergicelor
	Barbiturice Carbamazepină Tiroidiene Rifampicină	Scade efectul teofilinei
	Litiu	Scade efectul litiului

1	2	3
Tetraciclină	Antiacide (Al, Ca, Mg,) Calciu oral Colestiramină Fier oral	Scade absorbția tetraciclinei
	Antidiabetice orale Anticoagulante orale Metotrexat Metoxifluran	Crește efectul hipoglicemiant Crește efectul anticoagulant Crește toxicitatea metotrexatului Crește toxicitatea renală
Tiroidiene (hormoni)	Adrenergice Anticoagulante orale Antidiabetice orale Carbamazepină Colestiramină Teofilină	Risc de aritmii Crește efectul anticoagulant Scade efectul antidiabeticelor Scade efectul tiroidienelor Scade efectul tiroidienelor Scade efectul teofilinei
Trimetoprim	Fenitoină Anticoagulante orale	Crește nivelul fenitoinei Crește efectul anticoagulant
Verapamil	Amiodaronă Beta-blocante	Reduce funcția sinusală și conducerea A-V
	Antihipertensive Barbiturice Carbamazepină Chinidină Ciclosporină Digoxină Litiu Prazosin	Crește efectul antihipertensiv Scade efectul verapamil Crește efectul carbamazepină Risc de hipotensiune Crește toxicitatea ciclosporinei Crește efectul bradicardizant Crește toxicitatea litiului Risc de hipotensiune
Vitamina D_2	Tiazide	Risc de hipercalcemie
Zidovudină	Ganciclovir	Neutropenie gravă
	Interferon Paracetamol Probenecid	Cresc toxicitatea zidovudinei

Tabelul 34

Interacțiunea substanțelor medicamentoase

Medicamentul	Medicamentul administrat concomitent	Tipul și nivelul interacțiunii	Mecanismul interacțiunii	Rezultatul interacțiunii
1	2	3	4	5
I. Agoniștii α_2-adrenoreceptorilor centrali și ai receptorilor imidazolinici (clonidina, metildopa, moxonidina etc.)	Indometacina și analogii ei	Farmacodinamică, sistemul de reglare a TA	Diminuarea sintezei prostaglandinelor vasodilatatoare	Micșorarea efectului hipotensiv
	Derivații pirazolonici (fenilbutazona etc.)	Același	Retenția Na^+ și a apei	Același
	Glucocorticoizi	Același	Același	Același
	Neuroleptice	Același	Acțiunea α_2-adrenomimetică centrală și influența asupra receptorilor imidazolinici este sporită de efectul adrenoblocant	Creșterea efectului hipotensiv și a pericolului instalării hipotensiunii ortostatice
	Salureticele tiazidice	Același	Creșterea excreției Na^+, K^+ și apei	Creșterea efectului hipotensiv
	Alcoolul etilic	Farmacodinamic, inhibarea SNC	Sumarea efectelor	Creșterea efectului sedativ
	Medicamentele inhibitoare a SNC (antidepresantele, cu excepția inhibitorilor selectivi ai MAO, blocantele receptorilor H_1-histaminici, barbituricele, benzodiazepinele, hipnoticele, tranchilizantele, neurolepticele etc.)	Același	Aditivitatea și sumarea acțiunii centrale a remediilor antihipertensive	Creșterea efectului inhibant asupra SNC
	Iohimbina	Farmacodinamică, sistemul de reglare a TA	Influența antagonistă asupra α-adrenoreceptorilor	Micșorarea efectului hipotensiv

Clonidină, guanfacină, moxonidină	Inhibitorii MAO	Farmacodinamică, sistemul de reglare a TA	Diminuarea efectului ca rezultat al creşterii conţinutului de catecolamine în fanta sinaptică şi a sensibilităţii la ele	Posibilitatea dezvoltării crizei hipertensive
	β-adrenoblocante	Farmacodinamică, SNC (centrii vasomotori)	Sumarea efectelor de stimularea a α2-adrenoreceptorilor postsinaptici a structurilor inhibitorii din SNC şi a efectelor β-adrenoblocantelor	Creşterea efectelor hipotensiv, crono-, ino- şi dromotrop negative, ceea ce este periculos în bradicardii, dereglările de conductibilitate şi de ritm cardiac. Manifestări grave ale sindromului rebound, de aceea e necesar de anulat preparatul treptat pe parcursul unei săptămîni
Guanfacină	Fenobarbital	Farmacocinetică, metabolismul	Majorarea clearance-ului guanfacinei (inducerea oxidării microsomale în ficat)	Micşorarea efectului hipotensiv, atenţie deosebită la anularea fenobarbitalului la pacienţii cu insuficienţă hepatică cronică
Metildopa	Imipramina	Farmacodinamică, sistemul de reglare a TA	Interacţiune aditivă ca rezultat al acţiunii suplimentare α-adrenoblocante	Creşterea efectului hipotensiv şi a pericolului dezvoltării hipotensiunii ortostatice

	Levodopa	Farmacodinamică, SNC (sistemul de reglare a TA)	Diminuarea acțiunii inhibitorii a centrului vasomotor din medula oblongata asupra tonusului vascular, creșterea rezistenței vasculare periferice în urma stimulării de către dopamină a α- și β-adrenoreceptorilor	Micșorarea efectului hipotensiv al metildopei, diminuarea efectelor adverse ale levodopei
	Glicozidele cardiace	Farmacocinetică, excreția(?) Farmacodinamică, echilibrul electrolitic(?)	Micșorarea excreției renale a glicozidelor cardiace, de asemenea o oarecare micșorare a concentrației K și Mg în sînge (?)	Cumularea glicozidelor cardiace
	Remediile pentru narcoză	Farmacodinamică, sistemul funcțional de reglare a TA	Efectul antihipertensiv al metildopei este amplificat de blocarea ganglionilor simpatici	Pericolul dezvoltării hipotensiunii arteriale
	Anticoagulantele indirecte	Fizico-chimice, TGI	Antagonism	Micșorarea acțiunii hipotensive
	Preparatele litiului	Farmacodinamică, echilibrul electrolitic (?)	Este posibilă micșorarea conținutului Na^+ intracelular în neuroni	Intoxicarea cu preparatele de litiu
	Inhibitorii MAO	Farmacodinamică, SNC (centrul vasomotor)	Mărește afinitatea la catecolaminele acumulate în SNC în rezultatul inhibării MAO	Pericolul dezvoltării crizei hipertensive

II. AINS	Anticoagulante (directe)	Farmacodinamică, sistemul hemostazei	–	Crește pericolul hemoragiilor
	Glucocorticoizi	Farmacodinamică, mucoasa gastrică	Inhibarea sintezei prostaglandinelor gastroprotectoare și creșterea pericolului hemoragiilor	Creșterea pericolului hemoragiilor gastrointestinale și a acțiunei ulcerocene
	Spironolactonă	Farmacodinamică, sistemul excretor	Inhibarea sintezei prostaglandinelor vasodilatatoare în rinichi de către acidul acetilsalicilic	Micșorarea efectului diuretic
	Antiacidele	Farmacocinetică, absorbția	Micșorarea absorbției acidului acetilsalicilic	Micșorarea eficacității acidului acetilsalicilic
	Metoclopramid	Același	Creșterea absorbției acidului acetilsalicilic în urma pătrunderii rapide în intestinul subțire	Creșterea eficacității acidului acetilsalicilic
	Metotrexat	Farmacodinamică, excreția	Inhibarea secreției tubulare a metotrexatului	Creșterea toxicității metotrexatului
	Fenitoină	Farmacocinetică, legarea cu proteinele	Concurență pentru legarea cu proteinele	Crește pericolul efectelor adverse ale fenitoinei

	Warfarină	Acelaşi	Acelaşi	Creşterea pericolului hemoragiilor
	Heparină	Farmacodinamică, sistemul hemostazei	–	Majorarea pericolului dezvoltării hemoragiilor gastrointestinale în urma creşterii timpului de coagulare
	Antidiabetice orale	Farmacocinetică, legarea cu proteinele	Concurenţa cu sulfanilamidele pentru legarea cu proteinele	Creşterea efectului hipoglicemiant
	Antidepresive triciclice	Farmacocinetică, excreţia	Creşterea excreţiei antidepresantelor în urma inhibării reabsorbţiei canaliculare a lor	Micşorarea concen-traţiei antidepresivelor în sînge şi respectiv micşorarea pericolului dezvoltării efectelor adverse
	Tiopental sodic şi alte barbiturice	Farmacocinetică, legarea cu proteinele	Concurenţa cu barbituricele pentru legarea cu proteinele	Creşterea concentraţiei barbituricelor în plasma sangvină

Fenilbuta-zon	Anticoagulantele indirecte, remedii antidiabetice, barbiturice, glucocorticoizi, antidepresive triciclice, digitoxină	Farmacocinetică, legarea cu proteinele	Substituirea de către fenilbutazonă a preparatelor enumerate din legătura cu proteinele	Creşterea concentraţiei preparatelor enumerate în plasma sanguină şi majororea efectelor lor farmacologice
	Pentoxifilină	Farmacodinamică, trombocitele	Creşterea acţiunii antiagregante	Creşterea pericolului hemoragiilor
	Peniciline, APAS	Farmacocinetică, excreţia	Micşorarea clearance-ului renal al penicilinelor şi APAS în urma inhibării secreţiei lor tubulare	Majorarea concentraţiei penicilinelor şi APAS şi creşterea efectelor lor farmacologice
	Hingamina	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea activităţii citocromilor hepatici 2C9	Creşterea pericolului dezvoltării dermatozelor
Ibuprofen	Moclobemid	Farmocodinamică, SNC (?)	?	Creşterea eficacităţii ibuprofenului
	Fenilină	Farmacocinetică, legarea cu proteinele	Concurenţă cu fenilina pentru legarea cu proteinele plasmatice	Creşterea pericolului hemoragiilor
	Preparate de litiu	Farmacocinetică, excreţia	Inhibarea secreţiei tubulare a litiului	Creşterea toxicităţii preparatelor de litiu
	Baclofen	Acelaşi	Inhibarea secreţiei tubulare a baclofenului	Creşterea toxicităţii baclofenului

Indometa-cină	Digoxină	Farmacocinetică, excreția și metabolismul	Creșterea activității citocromilor hepatici 3A4	Diminuarea eficacității digoxinei
	Furosemid	Farmacocinetică, excreția	Inhibarea secreției tubulare a indometacinei	Creșterea concentrației indometacinei și majorarea efectelor ei
		Farmacodinamică, sistemul excretor	Micșorarea natriurezei	Micșorarea efectului diuretic
	Propranolol, diureticele tiazidice	Farmacocinetică, metabolismul și excreția	Micșorarea biotransformării indometacinei în ficat de către CYP 2C9 în urma diminuării fluxului sanguin hepatic, micșorarea clearanceului ei renal în urma inhibării secreției tubulare	Creșterea concentrației indometacinei în singe și majorarea efectelor farmacologice ale ei
		Farmacodinamică, sistemul funcțional de reglare a TA	Retenția lichidului, inhibarea sintezei prostaglandinelor vasodilatatoare în rinichi de către indometacină	Diminuarea efectului hipotensiv

Ketorolac	Cumarine	?	?	Crește acțiunea anticoagulantă la administrarea îndelungată a ketorolacului
	Anticoagulante	Farmacodinamică, sistemul hemostazei	–	Creșterea pericolului hemoragiilor
	Diureticele	Farmacodinamică, sistemul excretor	Inhibarea sintezei prostaglandinelor vasodilatatoare în rinichi de către ketorolac	Micșorarea efectului diuretic
	IEC	Farmacodinamică, sistemul funcțional de reglare a TA	Același	Micșorarea acțiunii hipotensive. Creșterea pericolui hiperpotasemiei
	Preparate de litiu	Farmacocinetică, excreția	Inhibarea secreției tubulare a litiului	Creșterea toxicității litiului
Paracetamol	Metotrexat	Farmacocinetică, excreția	Inhibarea secreției tubulare a metotrexatului	Creșterea toxicității metotrexatului
	Metoclopramid	Farmacocinetică, absorbția	Creșterea absorbției paracetamolului în urma accelerării motilității TGI	Creșterea eficacității paracetamolului

III. Alcoolul etilic	Metamizol	Farmacocinetică, metabolismul	Micșorarea activității alcooldehidrogenazei de către metamizol, încetinirea oxidării etanolului	Micșorarea stabilității la acțiunea alcoolului
	Cloramfenicol, metronidazol, grizeofulvină, cefalosporine, sulfanilamide, derivații sulfonilureei, furazolidon, derivații de imidazol (clotrimazol, ketoconazol ș. a.)	Același	Inhibarea acetaldehiddehidrogenazei	Dezvoltarea complicațiilor toxice (cefalee, greață, vomă, acufene, vertij, tahicardie, dureri precordiale, eritemul tegumentelor)
	IEC (cu excepția lizinoprilului și captoprilului)	Același	Dereglarea activării IEC (primul pasaj hepatic) în alcoolism cronic	Micșorarea eficacității IEC
	Clonidină	Farmacocinetică, metabolismul	Este posibilă încetinirea metabolizării clonidinei sau alcoolului etilic	Somn profund, pierderea conștiinței, memoriei
	Paracetamol, nitrozamine	Farmacocinetică, metabolismul	Activarea de către etanol a CYP 2E1, majorarea formării metabolitului hepatotoxic N-acetil-benzochinonimină	Acțiune cancerigenă
	Analgezice opioide	Același	Încetinirea metabolizării analgezicelor opioide ca urmare a inhibării CYP 2D6, creșterea permeabilității barierei hematoencefalice (BHE)	Potențarea și prolongarea efectelor analgezicelor opioide, creșterea probabilității dezvoltării efectelor adverse

Cofeină	Farmacodinamică, SNC	Creșterea permeabilității BHE de către cafeină	Efectul „trezirii" din cauza majorării volumului de distribuție a etanolului, apoi majorarea acțiunii deprimante a etanolului asupra SNC
Barbiturice, antidepresive tetra- și triciclice	Farmacocinetică, metabolismul	Micșorarea metabolizării preparatelor ca rezultat al inhibării activității CYP 2C19 și 2D6	Majorarea acțiunii sedative
Barbituricele	Farmacodinamică, SNC	Creșterea permeabilității BHE	Deprimarea centrului respirator
Inhibitorii MAO	Același	Stimularea de către etanol a eliberării catecolaminelor, încetinirea oxidării lor de către inhibitorii MAO	Creșterea TA, criza hipertensivă, tahicardie
Efedrină, naftizină și alte preparate adrenergice pentru tratamentul simptomatic al rinitei	Farmacodinamică, sinapsa	Stimularea de către etanol a eliberării catecolaminelor	Tahicardie, aritmii
Insulină, preparatele hipoglicemiante orale	Farmacodinamică, metabolismul glucidic	Creșterea necesității țesuturilor în glucoză ca urmare a majorării conținutului catecolaminelor în sînge, provocat de etanol	Majorarea efectului hipoglicemiant
Glicozidele cardiace, diureticele	Farmacodinamică, echilibrul electrolitic	Modificarea conținutului ionilor de potasiu	Aritmii, tahicardie

	Clonidină, nifedipină, nitrați, β-adrenoblocante	Farmacodinamică, sistemul funcțional de reglare a TA	Potențarea efectului antihipotensiv	Majorarea efectului hipotensiv, pînă la dezvoltarea colapsului
	Acid acetilsalicilic, ticlopidină, clopidogrel	Farmacodinamică, sistemul hemostazei	Potențarea efectului antiagregant	Creșterea pericolului dezvoltării complicațiilor hemoragice
	Disopiramid	Farmacodinamică, metabolismul glucidic	?	Este posibilă dezvoltarea stărilor hipoglicemice
Alcoolul etilic (la întrebuințare îndelungată)	Warfarină	Farmacocinetică, metabolismul	Inducerea CYP 2C9 și accelerarea biotransformării warfarinei	Diminuarea efectului anticoagulant al warfarinei
	Preparatele androgene, steroizii anabolici, fenitoina	Același	Inducerea CYP 2C9 și accelerarea biotransformării preparatelor enumerate	Diminuarea eficacității farmacologice a preparatelor ce interacționează
Alcoolul etilic (la administrarea unimomentană în doze mari)	Warfarină	Același	Inducerea CYP 2C9 și încetinirea biotransformării warfarinei	Majorarea efectului anticoagulant al warfarinei și creșterea pericolului dezvoltării complicațiilor hemoragice
IV. Antagoniștii receptorilor leucotrienici (zafirlucast)	Eritromicina	Farmacocinetică, absorbția	Micșorarea absorbției acolatului ca rezultat al creșterii motilității TGI	Micșorarea concentrației acolatului cu 40%
	Acid acetilsalicilic	Același(?)	Majorarea absorbției acolatului ca rezultat al modificării pH-ului conținutului gastrointestinal	Creșterea concentrației acolatului cu 45%

	Teofilină	?	?	Micşorarea concentraţiei zafirlucastului în sînge cu 30%
		Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea activităţii CYP 3A4 de către zafirlucast şi micşorarea biotransformării teofilinei	Creşterea concentraţiei teofilinei în sînge, creşterea pericolului dezvoltării efectelor adverse
	Warfarină	Acelaşi	Inhibarea enzimelor citocromului P450 2C9 de către zafirlucast	Creşterea concentraţiei warfarinei în sînge şi prelungirea timpului protrombinic în mediu cu 35%
V. Anticoagulantele indirecte	Amiodaronă	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea CYP 2C9	Creşterea efectului anticoagulant
	Cimetidină	Acelaşi	Inhibarea CYP 2C9 şi 1A2	Acelaşi
	Fluorchinolone	Acelaşi	Inhibarea CYP 1A2	Acelaşi
	Disulfiram	Acelaşi	Inhibarea CYP 2C9	Acelaşi
	Fluconazol	Acelaşi	Acelaşi	Acelaşi
	Eritromicină	Acelaşi	Inhibarea CYP 3A4	Acelaşi
	Metronidazol	Acelaşi	Acelaşi	Acelaşi
	AINS	Farmacodinamică, sistemul hemostazei	?	Creşterea pericolului hemoragiilor gastrointestinale
	Fenilbutazonă	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea CYP 2C9	Creşterea efectului anticoagulant
	Chinidină	?	?	
	Sulfanilamide	Farmacocinetică, legarea cu proteinele	Concurenţa pentru legarea cu proteinele	
	Carbamazepina, barbituricele	**Farmacodinamică**	**Inducerea CYP 1A2, 2C9, 3A4**	**Diminuarea efectului anticoagulant**

VI. Antidepresivele *1.Antidepresivele ciclice* (inhibitorii neselectivi ai recaptării neuronale a monoaminelor) - triciclice și tetraciclice	Alcool, neuroleptice, tranchilizante, analgezice opioide, anestezice generale și locale	Farmacodinamică, formațiunea reticulară, centrul respirator și vasomotor, sistemul antinociceptiv mezencefalic	?	Majorarea acțiunii sedative, deprimante asupra SNC; deprimarea respirației, posibilitatea apariției efectului hipotensiv; creșterea acțiunii analgezice a analgezicelor
	Acid valproic, contraceptive orale, preparatele estrogene, cimetidină, AINS, izoniazidă, fluoxetină, teturam, ciclofosfamidă	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea izoenzimelor specifice ale citocromului P450 (CYP 1A2, 2C9, 3A4, 2D6)	Încetinirea metabolismului antidepresivelor, majorarea efectelor de bază și secundare
	Fenitoină, carbamazepină, barbituricele	Farmacocinetică, metabolismul	Inducerea izoenzimelor specifice ale citocromului P450 (CYP 3A4, 1A2)	Majorarea metabolizării antidepresivelor, micșorarea concentrației lor în sînge, diminuarea efectelor farmacologice
	Fenamină, anticoagulante indirecte	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea activității funcționale a citocromilor hepatici	Deprimarea metabolismului preparatelor enumerate și majorarea acțiunii lor
		Farmacodinamică	?	Sub acțiunea antidepresivelor (îndeosebi a melipraminei) se micșorează pragul convulsiv, ceea ce poate cere majorarea dozelor preparatelor antiepileptice

	Psihostimulantele	Farmacodinamică, α-adrenoreceptorii centrali și periferici	Antidepresivele cresc conținutul noradrenalinei libere în fanta sinaptică, și, prin aceasta, stimularea de către fenamină a adrenoreceptorilor centrali. Acțiunea adrenoblocantă periferică a antidepresivelor creează obstacol pentru realizarea efectelor simpatomimetice periferice ale fenaminei	Majorarea acțiunei psihostimulante a fenaminei și efectului timoanaleptic al antidepresivelor; diminuarea efectelor simpatomimetice periferice a fenaminei
	Remediile anticolinergice, antihistaminice, antiparkinsoniene, unele neuroleptice, tranchilizantele	Farmacodinamică, M-colinoreceptorii	Blocarea M-colinoreceptorilor	Sumarea efectelor colinoblocante
	Preparatele anticolinesterazice	Farmacodinamică, M-colinoreceptorii	Concurență între antidepresive și acetilcolina liberă pentru locurile de legare pe M-colinoreceptori	Micșorarea efectului miotonic al anticolinesterazicelor; diminuarea efectelor colinoblocante centrale și periferice ale antidepresivelor
	Preparatele antiaritmice (chinidină, novocainamidă, verapamil), β-adrenoblocantele	Farmacodinamică, cardiomiocitele	?	Majorarea acțiunii cardiotoxice și inotrop negative a preparatelor enumerate
	Glicozidele cardiace	Farmacodinamică, cardiomiocitele	?	Majorarea cardiotoxicității glicozidelor cardiace

	Inhibitorii ireversibili ai MAO	Farmacodinamică, sinapsa	Antidepresivele ciclice blochează recaptarea neuronală a monoaminelor; inhibitorii MAO blochează dezintegrarea lor	Creșterea necontrolată a conținutului catecolaminelor libere în fanta sinaptică, creșterea pericolului dezvoltării crizei hipertensive, angorului pectoral, creșterea tensiunii intraoculare
	Epinefrină, norepinefrină, mezaton, efedrină, naftizină	Aceiași	Antidepresivele cresc nivelul catecolaminelor libere în sinapsele adrenergice la periferie ca urmare a diminuării recaptării lor neuronale	Majorarea activitații vasoconstrictoare a preparatelor enumerate
	Preparatele hipotensive (clonidină, octadină, metildopa, rezerpină)	Farmacodinamică, sistemul funcțional de reglare a TA, SNC	Interacțiune antagonistă ca urmare a creșterii conținutului catecolaminelor libere în SNC și la periferie	Micșorarea efectului hipotensiv, sunt posibile reacții paradoxale de creștere a TA, majorarea efectului sedativ
	Vasodilatatoarele periferice (hidralazină, minoxidil, nitroprusiat de natriu	Farmacodinamică, sistemul funcțional de reglare a TA	Sumarea efectelor vasodilatatoare, acțiunea adrenoblocantă a antidepresivelor	Majorarea acțiunii hipotensive
	Tiroxină, triiodtironină	Farmacodinamică, sinapsa	Sinergism, antidepresivele cresc conținutul catecolaminelor libere în SNC și la periferie	Majorarea efectelor adrenergice, este posibilă dezvoltarea aritmiilor, angorului pectoral
	Vitamina B6	Farmacodinamică, MAO	Vitamina B6 ca coenzimă a MAO favorizează înlăturarea excesului de catecolamine	Diminuarea efectelor adverse ale antidepresivelor

	Nootropele	Farmacodinamică, metabolismul oxidativ în neuroni	?	Majorarea acțiunii timoanaleptice și micșorarea efectelor adverse ale antidepresivelor; este posibilă sporirea anxietății
	Tireostaticele	Farmacodinamică, celulele stem granulocitopoietice ale măduvei osoase	?	Creșterea pericolului dezvoltării agranulocitozei
Antidepresivele triciclice	Pimozid, probucol	Farmacodinamică, cardiomiocitele	?	Alungirea intervalului Q-T, creșterea pericolului dezvoltării aritmiilor ventriculare
Amitriptilină	Preparatele anticonvulsivante (fenobarbital, carbamazepină, fenitoină)	Farmacodinamică, formațiunea reticulară, centrii respirator și vasomotor din medula oblongata, sistemul antinociceptiv mezencefalic	?	Majorarea efectului sedativ al preparatelor anticonvulsivante; micșorarea pragului activității convulsivante
	Furazolidon	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea activității citocromilor hepatici	Creșterea probabilității dezvoltării psihozei acute, dereglarea metabolismului furazolidonului cu blocarea enzimelor hepatice
Clomipramină	Inhibitorii MAO ireversibili	Farmacodinamică, sinapsa	Clomipramina într-un grad mai mare blochează recaptarea neuronală a serotoninei, decît a altor amine; inhibitorii MAO frînează dezaminarea serotoninei	Creșterea necontrolată a conținutului serotoninei libere în fanta sinaptică și creșterea pericolului dezvoltării sindromului serotoninic

Melipramină	Preparatele anticonvulsivante (fenobarbital, carbamazepină, fenitoină)	Farmacodinamică, SNC	?	Creşterea probabilităţii dezvoltării convulsiilor
2.Inhibitorii recaptării serotoninei	Alcoolul, neurolepticele, tranchilizantele, analgezicele opioide, anestezice generale şi locale	Farmacodinamică, formaţiunea reticulară, centrii respirator şi vasomotor, sistemul antinociceptiv al substanţei cenuşii centrale a mezencefalului	?	Majorarea acţiunii sedative, deprimante asupra SNC; deprimarea respiraţiei, posibilitatea apariţiei efectului hipotensiv; majorarea acţiunii analgezicelor
	L-triptofan, inhibitorii MAO, inclusiv furazolidonul, selegilina	Farmacodinamică, sinapsa	Inhibitorii recaptării serotoninei într-un grad mai mare blochează recaptarea neuronală a acestui mediator; inhibitorii MAO blochează dezintegrarea lui	Creşterea conţinutului serotoninei libere în fanta sinaptică şi majorarea pericolului dezvoltării sindromului serotoninic
	Sărurile de litiu	Farmacodinamică, nucleii rafeului trunchiului cerebral	?	Majorarea efectelor serotoninergice ale antidepresivelor şi efectelor adverse ale sărurilor de litiu, creşterea concentraţiei lor în sînge
	Preparatele anticonvulsivante (fenobarbital, carbamazepină, fenitoină)	Farmacocinetică, metabolismul	Inducerea izoenzimelor citocromului P450	Accelerarea metabolismului antidepresivelor, micşorarea concentraţiei lor sangvine
	Cimetidină	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea activităţii funcţionale a CYP 2D6	Deprimarea metabolismului antidepresivelor, creşterea concentraţiei lor în sînge, majorarea efectelor de bază şi secundare

Fluoxetină	Antidepresivele triciclice, maprotilină, trazodon, alprazolam, carbamazepină,acid valproic,β-adrenoblocante	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea activității izoenzimelor citocromului P450 (CYP 2D6 și 3A4)	Încetinirea metabolismului preparatelor date, creșterea concentrației lor în sînge, dezvoltarea efectelor toxice
	Macrolidele	Același	Inhibarea activității funcționale ale izoenzimelor citocromului P450 (CYP 3A4)	Încetinirea metabolismului fluoxetinei, creșterea concentrației ei în sînge, dezvoltarea efectelor toxice
	Digitoxină	Farmacocinetică, legarea cu proteinele plasmatice	Substituirea digitoxinei din legătura cu proteinele	Creșterea concentrației plasmatice a fracției libere a digitoxinei, majorarea pericolului dezvoltării efectelor adverse
	Fenitoină	Același	Substituirea fenitoinei din legătură cu proteinele	Creșterea concentrației fenitoinei în plasma sangvină
	Neuroleptice (derivații butirofenonei)	Farmacocinetică, metabolismul fluoxetinei și butirofenonelor în ficat	Inhibarea izoenzimelor specifice ale citocromului P450	Încetinirea metabolizării haloperidolului, creșterea concentrației lui în sînge cu majorarea concomitentă a concentrației fluoxetinei
Fluvoxamină	Clozapin, antidepresive triciclice, β-adrenoblocante teofilină, cofeină, alprazolam, carbamazepină	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea activității izoenzimelor specifice ale citocromului P450 (2D6, 3A4)	Încetinirea metabolizarii preparatelor enumerate, cu creșterea concentrației lor sangvine și cu posibilitatea dezvoltării efectelor toxice

Paroxetină	Acid valproic	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea izoenzimei specifice a citocromului P450 (CYP2D6)	Încetinirea metabolizării paroxetinei, creșterea concentrației ei în plasma sangvină
	Antidepresivele triciclice, pimozid, etaperazină	Același	Inhibarea activității funcționale a CYP 2D6 și, în măsură mai mică, a 3A4	Încetinirea metabolizării preparatelor enumerate, cu creșterea concentrației lor sangvine și cu posibilitatea dezvoltării efectelor adverse
Sertralină	Imipramină, dezipramină	Același	Inhibarea activității funcționale a CYP 2D6	Încetinirea metabolizării preparatelor enumerate
	Diazepam, talbutamid	Același	Inhibarea activității CYP 2D6	Majorarea clearance-ului preparatelor enumerate și creșterea moderată a concentrației lor în sînge
	Sărurile de litiu	Farmacodinamică, sistemul extrapiramidal	?	Majorarea efectelor adverse a sărurilor de litiu, fără modificarea concentrației lor în sînge
Trazodon	Antidepresivele triciclice, haloperidol, maprotilină, pimozid, fenotiazine, tioxantene, guanozil, metildopa, alcaloizii rauwolfiei	Farmacodinamică, formațiunea reticulară, centrii respirator și vasomotor din medula oblongata, M-colinoreceptorii centrali și periferici	?	Majorarea acțiunii sedative și anticolinergice

	Preparatele anticolinergice, antidiskinetice, antihistaminice	Farmacodinamică, M-colinoreceptorii centrali și periferici	Blocarea M-colinoreceporilor	Majorarea efectelor anticolinergice, majorarea reciprocă a acțiunii deprimante asupra SNC a preparatelor antihistaminice și a trazodonului
	Preparatele hipotensive	Farmacodinamică, sistemul funcțional de reglare a TA	Blocarea receptorilor	Creșterea posibilității de micșorare exprimată a TA
	Digoxină	Farmacocinetică, legarea cu proteinele plasmei	Substituirea digoxinei din locurile de legare cu proteinele	Creșterea concentrației sangvine și toxicității digoxinei
	Fenitoină	Același	Substituirea fenitoinei din locurile de legare cu proteinele	Creșterea concentrației fenitoinei în plasma sangvină
3. Inhibitorii MAO	Neurolepticele, benzodiazepinele, preparatele antihistaminice	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea activității izoenzimelor citocromului P450	Inhibarea metabolismului preparatelor enumerate, majorarea efectelor de bază și secundare
	Etanol, barbiturice, analgezice opioide	Farmacodinamică, formațiunea reticulară, centrii respirator și vasomotor	?	Este posibilă dezvoltarea hipotensiunii arteriale, deprimarea respirației, hipertermie, convulsii
	Preparatele hipotensive, β-adrenoblocantele	Farmacodinamică, SNC	Creșterea necontrolată a conținutului monoaminelor libere	Efect paradoxal cu creșterea TA

	Adrenomimeticele, analepticele	Farmacodinamică, α-adrenoreceptorii centrali	Hiperstimularea α-adrenoreceptorilor centrali	Este posibilă dezvoltarea crizei hipertensive, creșterea presiunii intracraniene, dezvoltarea aritmiilor cardiace, acceselor de angor pectoral
	Contraceptivele orale	Farmacodinamică, mitocondriile hepatocitelor	Decuplarea fosforilării oxidative	Dereglarea funcției hepatice
	Tiroxină, triiodtironină	Farmacodinamică, adrenoreceptorii	Sinergismul monoaminelor libere și a hormonilor tiroidieni față de adrenoreceptori	Majorarea acțiunilor adrenergice ale inhibitorilor MAO
	Preparatele anticolinesterazice	Farmacodinamică, M-colinoreceptorii	Blocarea M-colinoreceptorilor	Majorarea efectelor colinoblocante
	Antidepresivele triciclice și tetraciclice	Farmacodinamică, sinapsa	Antidepresivele ciclice blochează recaptarea neuronală a monoaminelor; inhibitorii MAO frînează dezintegrarea lor	Creșterea concentrației catecolaminelor libere în fanta sinaptică, pericolul dezvoltării crizei hipertensive, accesului de angor pectoral, creșterea tensiunii intracraniene
	Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei	Același	Blocarea recaptării neuronale a serotoninei și dezaminării ei oxidative	Creșterea necontrolată a conținutului serotoninei libere în fanta sinaptică și majorarea pericolului dezvoltării sindromului serotoninic
	Insulină, preparatele antidiabetice	Farmacodinamică, β-adrenoreceptorii pancreasului	Stimularea receptorilor de către monoaminele libere	Majorarea acțiunii hipoglicemiante a preparatelor

	Cimetidină	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea activității izoenzimelor specifice ale citocromului P450	Încetinirea metabolizării antidepresivelor, majorarea efectelor lor de bază și secundare
	Carbamazepină	Farmacodinamică, structurile SNC, legate cu reglarea tonusului muscular și coordonarea mișcărilor	?	Este posibilă apariția efectelor toxice ale carbamazepinei
VII. α-adrenoblocantele (fentolamina, prazosina, doxazosina, terazosina, tamsulosina etc.)	Benzohexoniu, bendazol, guanetidina, papaverina	Farmacodinamică, sistemul de reglare a TA (vasele)	Sumarea efectelor – micșorarea tonusului mușchilor netezi vasculari	Creșterea efectului hipotensiv
	α-adrenomimeticele, angiotensinamida	Același	Diminuarea reciprocă a efectelor, ca rezultat al acțiunii antagoniste asupra tonusului celulelor musculare netede ale vaselor	Creșterea efectului hipotensiv
	Blocantele canalelor de calciu	Farmacodinamică, sistemul de reglare a TA	Sumarea efectelor	Creșterea efectului hipotensiv, creșterea pericolului dezvoltării hipotensiunii ortostatice
Prazosină, terazosină	β-adrenoblocantele	Farmacodinamică, vasele, nodul sinusal	Sumarea efectelor antihipertensive ca rezultat al micșorării rezistenței vasculare periferice, pre- și postsarcinii, minut volumului. Acțiune antogonistă asupra FCC	Creșterea efectului hipotensiv, înlăturarea tahicardiei reflectorii, creșterea pericolului dezvoltării efectului primei doze

VIII. Blocantele canalelor lente de calciu (derivații dihidropiridinei, fenilachilaminei și benzotiazepinei)	Preparatele hipotensive	Farmacodinamică, sistemul de reglare a TA	Sumarea și potențarea acțiunii sinergice a preparatelor	Micșorarea exagerată a TA
	Diureticele tiazidice	Același	Același	Creșterea acțiunii hipotensive
	IEC	Același	Același	Același
	α-adrenoblocante	Același	Sinergismul acțiunii	Creșterea acțiunei hipotensive, majorarea pericolului dezvoltării hipotensiunii ortostatice
	Preparatele vitaminei D	Farmacodinamică, schimbul electrolitic	Interacțiune antagonistă ca rezultat al hipercalciemiei provocate de preparatele vitaminei D	Diminuarea efectelor cardiovasculare
	Preparatele antimicotice (derivați de azol, ketoconazol, fluconazol)	Farmacocinetică, metabolismul	Creșterea concentrației blocantelor canalelor lente de calciu în sînge ca rezultat al inhibării CYP 3A4 în ficat	Creșterea efectelor blocantelor canalelor lente de calciu, posibilitatea dezvoltării reacțiilor medicamentoase nedorite
Bepridil	Preparatele care provoacă hipokaliemie (de ex: diuretice tiazidice, glucocorticoizi, amfotericină B)	Farmacodinamică, cardiomiocite, nodul sinusal și AV	Accentuarea efectelor dromocrono- și batmotrop negative. Apariția focarelor ectopice de depolarizare spontană	Creșterea pericolului dezvoltării fibrilației ventriculare
	Preparatele antiaritmice (amiodarona, bretiliu, sotalol, chinidină, disopiramidă, eritromicină, vincamin)	Același	Sinergism, determinat de blocarea concomitentă a canalelor de kaliu, calciu și sodiu, ceea ce duce la creșterea considerabilă a perioadei de depolarizarea și a periodei refractare efective, micșorarea automatismului nodului sinusal, diminuarea conductibilității AV, micșorarea excitabilității cardiomiocitelor, apariția focarelor ectopice de excitare	Majorarea pericolului dezvoltării fibrilației ventriculare

Derivații dihidropiridinei (nifedipină, nicardipină, isradipină, nitrendipină, nimodipină, felodipină, amlodipină)	Nitrații	Farmacodinamică, sistemul funcțional de reglare a TA, FCC, vase	Sumarea efectelor	Creșterea efectului antianginal, a tahicardiei reflectorii și a hipotensiunii arteriale
	β-adrenoblocantele	Farmacodinamică, sistemul funcțional de reglare a TA, FCC, vasele coronare	Sumarea și potențarea efectelor	Creșterea efectelor antianginal și hipotensiv
			Antagonism	Înlăturarea tahicardiei reflectorii provocată de derivații dihidropiridinei
Derivații fenilalchilaminei (selectivi și neselectivi) și benzotiazepinei (diltiazem)	Nitrații	Farmacodinamică, sistemul funcțional de reglare a TA, FCC, vasele coronare și periferice	Sumarea și potențarea efectelor. Antagonism	Creșterea efectelor antianginal și hipotensiv. Micșorarea tahicardiei reflectorii provocată de nitrați
Diltiazem	Diazepam	Farmacocinetică, metabolismul	Micșorarea biotrasformării diazepamului ca rezultat al inhibării activității CYP 1A2 și 3A4	Creșterea concentrației diazepamului în plasma sanguină
Felodipină	Metoprolol	Farmacocinetică, metabolismul	Creșterea concentrației metoprololului în plasma sangvină în rezultatul concurenței metabolice(?)	Scăderea exagerată a TA, micșorarea FCC
	Fenitoină	Farmacocinetică, metabolismul	Micșorarea biodisponibilității felodipinei ca rezultat al creșterii biotransformării ei prin inducerea CYP 3A4	Diminuarea efectelor farmacodinamice ale felodipinei

Isradipină	Propranolol	Farmacocinetică, metabolismul	Creșterea biodisponibilității ca rezultat al concurenței metobolice: isradipina posedă afinitatea mai înaltă pentru citocromi și ca rezultat inhibă biotransformarea propranololului	Pericolul dezvoltării efectelor farmacologice exagerate ale propranololului
Nifedipină	Propranolol	Farmacocinetică, metabolismul	Creșterea concentrației nifedipinei în sînge ca rezultat al micșorării circulației sangvine hepatice și a clearance-ului hepatic	Acțiune hipotensivă exagerată
	Fenitoină	Farmacocinetică, legarea cu proteinele, metabolismul	Creșterea concentrației fenitoinei în sînge ca rezultat al substituirii din complexul cu proteinele plasmatice	Posibilitatea dezvoltării reacțiilor nedorite a fenitoinei
			Posibilă micșorarea concentrației nifedipinei în sînge ca rezultat al inducerii metabolismului ei de CYP 3A5 în intestin	O oarecare diminuare a efectelor farmacologice a nifedipinei
	Teofilină	Farmacocinetică, metabolismul	Concurență metabolică: nifedipina posedă afinitate mai mare pentru citocromii hepatici (CYP 3A4) decît teofilina, ceea ce, respectiv, duce la micșorarea biotransformării ei	Creșterea concentrației teofilinei în plasma sangvină

Nifedipină, nitrendipină, felodipină, verapamil, diltiazem	Digoxină	Farmacocinetică, excreția	Creșterea concentrației digoxinei în sînge ca rezultat al micșorării secreției ei în tubii renali (la asocierea cu nifedipina cu 20%, nitrendipina cu 100%, felodipina cu 40%, verapamilul cu 60–90%, diltiazemul cu 20 – 60%)	Micșorarea exagerată a FCC. Diminuarea conductibilității AV, dezvoltarea intoxicării digitalice
Nitrendi-pina	Atenolol	Farmacocinetică, metabolismul	Micșorarea fluxului sangvin hepatic și a clearance-ului nitrendipinei și creșterea concentrației ei în sînge	Creșterea concentrației plasmatice a nitrendipinei, sporirea efectelor ei
Toți derivații fenilalchila-minei și benzotia-zepinei	β-adrenoblocantele	Farmacodinamică, nodul sinusal și AV	Sinergism	Exprimarea pronunțată a efectelor cronotrop negativ (pînă la dezvoltarea insuficienței ventriculare stîngi acute) și dromotrop negativ (pînă la bloc complet AV) mai ales pe fon de dereglare preexistentă a funcției cardiace și la administrarea intravenoasă a preparatelor. Asocierea este justificată în dereglări de ritm, angină pectorală agravată, care evoluează pe fon de tahicardie exprimată, fără corelare cu insuficiența cardiacă congestivă

	Preparatele antiaritmice membranostabilizatoare (clasa I)	Farmacodinamică, nodul sinusal și AV cardiomiocitele, vasele	Același	Efecte ino-, crono-, și dromotrop negative exagerate. Tahicardie ca urmare a conducerii antegrade a impulsurilor prin căile de conducere accesorii. Nu se recomandă indicarea verapamilului pînă la 48 ore după sistarea tratamentului cu preparatele din clasa I. Administrarea verapamilului trebuie întreruptă cu 24 ore pînă la începutul tratamentului cu preparate din clasa I
	Amiodarona	Farmacodinamică, nodulii sinusal și AV, cardiomiocitele	Sinergism ca rezultat al blocajului suplimentar al canalelor de kaliu, calciu și sodiu	Pericolul stopului cardiac
Verapamil, diltiazem	Ciclosporină	Farmacocinetică, absorbția	Creșterea concentrației ciclosporinei în sînge ca rezultat al inhibării excreției ei în lumenul intestinal	Posibilitatea dezvoltării efectelor toxice ale ciclosporinei
	Carbamazepină	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea metabolismului carbamazepinei și creșterea concentrației ei în sînge	Posibilitatea dezvoltării acțiunii toxice a carbamazepinei

	Teofilină	Farmacocinetică, metabolismul	Creșterea concentrației teofilinei în sînge ca rezultat al posibilei inhibări a activității funcționale a CYP 1A2 și 3A4	Apariția semnelor de supradozare a teofilinei
	Fenitoină	Același	Micșorarea biodisponibilității verapamilului ca rezultat al inducerii CYP 1A2 și 3A4	Micșorarea concentrației verapamilului și diltiazemului în sînge
	Fenobarbital	Același	Același	Același
IX. β-adrenoblocantele (selective și neselective)	Verapamil, diltiazem	Farmacodinamică, nodul sinusal și AV, vasele	Acțiune aditivă inhibitoare asupra nodului sinusal și atrioventricular. Micșorarea tonusului arterelor periferice și a rezistenței vasculare periferice	Bradicardie, dereglarea conductibilității AV, asistolie (la administrarea i.v. a verapamilului), insuficiență cardiacă, micșorarea exagerată a TA
	Amiodarona, preparatele antiaritmice de clasa I	Farmacodinamică, nodul sinusal și AV	Acțiune inhibitoare aditivă	Bradicardie, dereglarea conductibilității AV, insuficiență cardiacă
	Epinefrină	Farmacodinamică, vasele	Acțiune antagonistă asupra β-adrenoreceptorilor, stimularea α-adrenoreceptorilorilor	Creșterea TA, probabilității dezvoltării AVC-ului
	Insulină, preparatele hipoglicemiante orale	Farmacodinamică, metabolismul glucidelor	Creșterea efectului	Hipoglicemie
	Diureticele tiazidice	Farmacodinamică, sistemul de reglare a TA, metabolismul lipidic	Acțiune hipotensivă aditivă ca rezultat al creșterii excreției Na^+, K^+, Cl^- și a apei. Tendință spre majorarea conținutului HDL	Creșterea acțiunii hipotensive, diminuarea dereglărilor metabolismului lipidic, provocate de **β-adrenoblocante**

	Teofilină	Farmacodinamică, bronhiile, cordul	Antagonism, inclusiv ca rezultat al creşterii eliberării adrenalinei de către suprarenale, provocată de teofilină	Diminuarea reciprocă a acţiunii asupra FCC şi a tonusului bronhiilor
		Farmacocinetică, metabolismul	Micşorarea clearance-ului teofilinei ca rezultat al micşorării vitezei fluxului sangvin renal	Creşterea $T_{½}$ a teofilinei, creşterea concentraţiei ei în sînge şi a pericolului dezvoltării reacţiilor medicamentoase nedorite
	Digoxină	Farmacodinamică, nodul sinusal şi AV, echilibrul electrolitic	Acţiune inhibitorie aditivă. Dezvoltarea hipernatriemiei ca rezultat al diminuării hemodinamicii renale de către β-adrenoblocante	Bradicardie, dereglare de conductibilitate AV pînă la bloc. Creşterea concentraţiei digoxinei în sînge şi a pericolului dezvoltării intoxicării glicozidice
	Hipnoticele, sedativele, analgezicele opioide	Farmacodinamică, SNC	Acţiune anxiolitică aditivă	Inhibarea SNC
	Preparatele rauvolfiei, M-colinomimeticele	Farmacodinamică, cordul	Sinergism referitor la efectele crono- şi dromotrop negative	Bradicardie, micşorarea conductibilităţii AV
	Clonidină	Acelaşi	Acţiunea crono- şi inotrop-negativă a β-adrenoblocantelor este suplimentată de diminuarea impulsaţiei simpatice către cord ca rezultat al micşorării tonusului centrilor vasomotori	Bradicardie, micşorarea contractilităţii ventricolului stîng

	Chinolonele	Farmacocinetică, metabolismul	Creșterea biodisponibilității β-adrenoblocantelor ca rezultat al inhibării activității citocromilor și micșorării biotransformării lor	Creșterea efectelor farmacologice a β-adrenoblocantelor
	Lidocaina	Același	Micșorarea biotransformării lidocainei în ficat ca rezultat al diminuării fluxului sangvin hepatic	Creșterea concentrației lidocainei și creșterea aritmogenității ei
	Estrogenii	Farmacodinamică, sistemul de reglare a TA	Retenția Na^+ și a apei	Diminuarea efectului hipotensiv al β-adrenoblocantelor
	Prazosina	Același	Sinergism ca rezultat al acțiunii β-adrenoblocantelor	Creșterea efectului hipotensiv. Creșterea pericolului dezvoltării colapsului ortostatic
Atenolol	Antiacidele	Farmacocinetică, absorbția	Micșorarea absorbției din TGI	Diminuarea efectelor de bază ale atenololului
	Antidepresantele	Farmacodinamică, sistemul de reglare a TA	Stimulare suplimentară a α2-adrenoreceptorilor centrali	Creșterea acțiunii hipotensive a atenololului
	Guanfacina, clonidina, metildopa	Farmacodinamică, sistemul de reglare a FCC	Acțiunea cronotrop-negativă a β-adrenoblocantelor este suplimentată de diminuarea impulsației simpatice către cord pe contul stimulării α2-adrenreceptorilor postsinaptici ai structurilor inhibitorii encefalice	Este posibilă apariția bradicardiei pronunțate

	Miorelaxantele	Farmacocinetică, excreția	Pe contul înrăutățirii fluxului sangvin renal are loc diminuarea excreției miorelaxantelor	Este posibilă accentuarea și prolongarea acțiunii miorelaxantelor
	Neuroleptice	Farmacocinetică, absorbția	Creșterea absorbției atenololului ca rezultat al diminuării motilității TGI	Creșterea efectului hipotensiv al atenololului
	AINS	Farmacodinamică, sistemul de reglare a TA	Retenția Na și a apei, micșorarea sintezei prostaglandinelor	Creșterea efectului hipotensiv al atenololului
	Tranchilizantele	Același	Sinergism pe contul acțiunii centrale miorelaxante a tranchilizantelor	Creșterea acțiunii hipotensive a atenololului
Bisoprolol	Alcoloizii de ergot	Farmacodinamică, vasele periferice	Sinergism al vasoconstricției pe contul acțiunii directe vasoconstrictorie a alcoloizilor de ergot asupra mușchilor netezi vasculari	Înrăutățirea circulației periferice
	Rifampicină	Farmacocinetică, metabolismul	Micșorarea $T_{½}$ al bisoprololului ca rezultat al inducerii de către rifampicină a CYP 3A4	Micșorarea efectelor farmacologice ale bisoprololului
Metoprolol	Propafenona	Același	Creșterea concentrației metoprololului în sînge ca rezultat al inhibării de către propafenonă a CYP	Creșterea efectelor farmacologice ale metoprololului

	Cimetidină	Acelaşi	Creşterea concentraţiei metoprololului în plasma sangvină ca rezultat al inhibării de către cimetidină a CYP 2D6	Accentuarea efectelor farmacologice ale metoprololului
Pindolol	Inhibitorii MAO şi alimentele bogate în tiramină (caşcaval, ficat de găină, berea ş.a.)	Farmacodinamică, sistemul de reglare a TA	Antagonism ca rezultat al creşterii concentraţiei catecolaminelor în fanta sinaptică şi stimulări α-adrenoreceptorilor	Micşorarea efectului antihipotensiv al pindololului
	Derivaţii fenotiazinei	Farmococinetică, metabolismul	Creşterea concentraţiei ambelor preparate în sînge ca rezultat al inhibării de către derivaţii fenotiazinei a CYP 2D6	Creşterea pericolului dezvoltării reacţiilor medicamentoase nedorite
	Salbutamol	Farmacodinamică, β-adrenoreceptorii	Antagonism	Diminuarea reciprocă a efectelor farmacologice
Propranolol	Atropină	Farmacodinamică, sistemul de reglare a FCC	Micşorarea efectului cronotrop negativ al propranololului pe contul acţiunii M-colinoblocante a atropinei	Creşterea FCC
	Warfarină	Farmacocinetică, metabolismul, legarea cu proteine	Creşterea fracţiei libere a warfarinei ca rezultat al concurenţei cu propranololul pentru legarea cu proteinele şi micşorării biotransformării warfarinei ca rezultat al diminuării fluxului sangvin hepatic	Creşterea acţiunii farmacologice a warfarinei, a pericolului hemoragiilor

	Hidralazina	Farmacodinamică, sistemul de reglare a TA și FCC	Sinergism în direcția micșorării TA și antagonism față de FCC și secreția reninei	Micșorarea tahicardiei și secreției reninei, provocată de hidralazină ca rezultat al stimulării reflectorii simpatice. Reacție hipotensivă pronunțată
	Imipramină	Farmacocinetică, metabolismul	Creșterea concentrației propranololului în sînge ca rezultat al inhibării CYP2D6 de către imipramină și al micșorării vitezei fluxului sangvin hepatic	Apariția efectelor adverse a propranololului
	Paracetamol	Același	Micșorarea excreției paracetamolului ca rezultat al diminuării fluxului sangvin hepatic și biotransformării în ficat	Creșterea concentrației plasmatice paracetamolului și prolongarea efectelor sale antipiretice și analgezice
	Propafenonă	Același	Micșorarea biotransformării propranololului ca rezultat al inhibării CYP 2D6 de către propafenonă	Creșterea concentrației propranololului în plasma sangvină
	Rifampicină	Același	Creșterea biotransformării propranololului în ficat ca rezultat al inhibării de către rifampicină a activității funcționale a CYP 1A2	Micșorarea concentrației plasmatice a propronololului și diminuarea acțiunii lui
	Furosemid	Farmacocinetică, excreția	Inhibarea excreției propranololului ca urmare a micșorării filtrării renale a lui	Creșterea concentrației propranololului în plasma sangvină

	Chinidină	Farmacocinetică, metabolismul	Micşorarea biotransformării propranololului ca rezultat al inhibării CYP 2D6 de către chinidină	Creşterea concentraţiei plasmatice şi a efectelor propranololului
X. Contraceptivele orale	Carbamazepina, rifampicina, barbituricele, ketoconazol, fluconazol, claritromicina, chinidina	Farmacocinetică, metabolismul	Inducerea oxidării microsomale în ficat ca urmare a activării CYP 3A4	Micşorarea concentraţiei plasmatice a contraceptivelor orale şi a efectului lor farmacologic
	Penicilina, ampicilina, sulfanilamidele, tetraciclina, izoniazida	Farmacocinetică, absorbţia	Inhibarea microflorei intestinale normale datorită căreia are loc circuitul enterohepatic al etinilestradiolului	Acelaşi
	Cofeina, vitamine, antidiabetice, antidepresive, tranchilizante, glucocorticoizi, antihipertensive, anticoagulante	Farmacodinamică(?)	?	Diminuarea eficacităţii preparatelor enumerate
XI. Digoxina	Antiacide	Farmacocinetică, absorbţia	Micşorarea absorbţiei digoxinei	Micşorarea biodisponibilităţii şi diminuarea acţiunii digoxinei
	Macrolide	Acelaşi	Creşterea absorbţiei ca rezultat al inhibării microflorei intestinale (Eubacterium lentum)	Majorarea biodisponibilităţii digoxinei pînă la dezvotarea intoxicării glicozidice
	Laxative, purgative	Acelaşi	Micşorarea absorbţiei ca rezultat al creşterii motoricii intestinale	Micşorarea biodisponibilităţii digoxinei, micşorarea concentraţiei ei plasmatice

	Metoclopramid	Același	Micșorarea absorbției digoxinei ca rezultat al creșterii motoricii gastrice	Același
	Amiodaronă, chinidină	Farmacocinetică, excreția	Inhibarea secreției tulburate a digoxinei	Creșterea concentrației digoxinei în plasma sangvină
	Blocantele canalelor lente de calciu (derivații fenilalchilaminei)	Farmacocinetică, absorbția	Inhibarea absorbției digoxinei din lumenul intestinal	Micșorarea biodisponibilității digoxinei, micșorarea concentrației ei plasmatice
	Propafenona	Farmacocinetică, distribuția și excreția	Micșorarea distribuției digoxinei în țesuturi și a excreției ei renale	Creșterea concentrației digoxinei în plasma sangvină
XII. Diureticele (tiazidice și de ansă)	Glicozide cardiace	Farmacocinetică, excreția	Inhibarea secreției tubulare a digoxinei	Crește pericolul dezvoltării reacțiilor nedorite ale glicozidelor cardiace și toxicitatea lor
		Farmacodinamică, conținutul electroliților	Dezvoltarea hipopotasemiei ca rezultat al majorării excreției renale a K^+	
	Remedii antiaritmice de clasa I și III	Farmacodinamică, conținutul electroliților	Dezvoltarea hipopotasemiei ca rezultat al majorării excreției K^+ de către rinichi	Creșterea efectului aritmogen
	Insulină, remedii hipoglicemiante orale	Același	Același	Micșorarea acțiunii hipoglicemiante
	Glucocorticoizi	Farmacodinamică, nivelul electrolitic și sistemul de reglare a metabolismului glucidic	Dezvoltarea hipopotasemiei și hiperglicemiei	Potențarea efectelor

	Preparate hipotensive	Farmacodinamică, sistemul funcțional de reglare a TA	Potențarea efectelor hipotensive	Creșterea efectului hipotensiv
	AINS	Farmacodinamică, sistemul excretor	Dereglarea sintezei prostaglandinelor în rinichi, retenția Na^+	Diminuarea efectului diuretic
	Insulină, remedii hipoglicemiante orale	Farmacodinamică, metabolismul glucidic	Interacțiune antagonistă pe contul creșterii conținutului glucozei în plasma sangvină în rezultatul administrării diureticelor	Diminuarea acțiunii hipoglicemiante
	Remedii antigutoase	Farmacodinamică, metabolismul acidului uric	Micșorarea excreției acidului uric	Diminuarea acțiunii antigutoase
Antogoniștii direcți și indirecți ai aldosteronului	IEC, preparate de potasiu	Farmacodinamică, nivelul electrolitic	Acțiune aditivă	Dezvoltarea hiperpotasemiei
Antagoniștii direcți ai aldosteronului	Digoxina	Farmacocinetică, excreția	Inhibarea secreției tubulare a digoxinei	Creșterea concentrației digoxinei în plasma sangvină și a pericolului dezvoltării intoxicării glicozidice

Diureticele de ansă	Aminoglicozide	Farmacodinamică, organul auditiv	Acțiune aditivă referitor la acțiunea adversă asupra aparatului auditiv ca rezultat al micșorării filtrației tubulare a aminoglicozidelor de către diureticele de ansă; la administrarea îndelungată a aminoglicozidelor – dereglarea excreției lor renale, ca rezultat al micșorării cantității glomerulilor funcționali (acțiune nefrotoxică) și, respectiv, micșorarea vitezei de filtrare tubulară a preparatelor și creșterea concentrației lor plasmatice	Creșterea ototoxicității
	Aminoglicozide, cefalosporine, vancomicină	Farmacodinamică, rinichii	Acțiune toxică aditivă	Creșterea nefrotoxicității
Diureticele tiazidice	Preparate de calciu	Farmacodinamică, nivelul electrolitic	Acțiune aditivă asupra conținutului calciului în sînge	Dezvoltarea hipercalciemiei
	Vitamina D_3	Farmacodinamică, TGI, electroliții	Creșterea absorbției calciului în intestin și micșorarea excreției lui	Același
XIII. Ganglioblocantele	Indometacina și analogii ei	Farmacodinamică, sistemul de reglare a TA	Diminuarea sintezei prostaglandinelor vasodilatatoare	Micșorarea efectului hipotensiv
	Derivații pirazolonei (fenilbutazona etc.)	Același	Retenția Na^+ și a apei	Același

	Glucocorticoizii	Acelaşi	Retenţia Na^{+} şi a apei	Acelaşi
	Diureticele tiazidice	Acelaşi	Majorarea excreţiei Na^{+}, K^{+} şi a apei	Creşterea efectului hipotensiv
	Adrenomimeticele	Farmacodinamică, α- şi β- adrenoreceptorii	Antagonism ca rezultat al stimulării adrenoreceptorilor (constricţia vaselor organelor cavităţii peritoneale, pielii şi, într-o măsură mai mică, a musculaturii scheletice)	Creşterea forţei şi frecvenţei contracţiilor cardiace, creşterea TA
	Remediile antihistaminice, narcotice, hipnotice, neuroleptice, antidepresivele triciclice, anestezicele locale	Farmacodinamică, sistemul de reglare a TA (SNC, vase periferice)	Sinergism	Creşterea efectului hipotensiv
	Remediile anticolinesterazice	Farmacodinamică, colinoreceptorii	Antagonism: blocarea N-colinoreceptorilor ai ganglionilor vegetativi este diminuată de acţiunea colinomimetică indirectă	Este posibil de a le utiliza în supradozarea ganglioblocantelor pentru diminuarea blocării ganglionilor parasimpatici. Acţiune unidirecţională asupra TA (coborîrea TA)
	N-colinomimeticele	Acelaşi	Antagonism: blocarea N-colinoreceptorilor ai ganglionilor vegetativi este diminuată de acţiunea colinomimetică directă	Acelaşi
	Alte remedii hipotensive	Farmacodinamică, sistemul de reglare a TA (vasele)	Sumarea efectelor	Creşterea efectului hipotensiv

XIV. Glucocorticoizi	Barbiturice, digitoxină, peniciline, cloramfenicol	Farmacocinetică, metabolismul	Accelerarea biotransformării preparatelor în ficat	Micșorarea concentrației preparatelor indicate în plasma sangvină, scurtarea $T_{½}$
	Barbiturice, pirimidonă, efedrină, rifampicină	Același	Inducerea enzimelor oxidării microsomale în ficat (CYP 3A4, 3A5)	Micșorarea concentrației glucocorticoizilor în plasma sangvină
	Glicozide cardiace	Farmacodinamică, echilibrul electrolitic	Creșterea excreției ionilor de calciu	În rezultatul hipocalciemiei este posibilă exprimarea exagerată a efectelor farmacodinamice ale glicozidelor cardiace pînă la intoxicare
	Diuretice, laxative, purgative	Același	Creșterea excreției ionilor de potasiu	Dezvoltarea hipopotasemiei
	Azatioprină, colchicină	Farmacodinamică, metabolismul proteic	Dereglarea structurii sinapselor neuromusculare și a catabolismului proteinelor musculare	Posibilitatea apariției miopatiilor
	B_2-adrenomimetice, teofilină	Farmacodinamică, căile respiratorii superioare	Creșterea sensibilității β_2-adrenoreceptorilor la catecolamine, majorarea densității β_2-adrenoreceptorilor	Creșterea efectului bronhodilatator
	α-adrenomimetice	Farmacodinamică, sistemul funcțional de reglare a TA	Creșterea sensibilității adrenoreceptorilor la catecolamine, activarea sistemului renină-angiotensină	Posibilitatea dezvoltării crizei hipertensive

	AINS	Farmacodinamică TGI, sistemul excretor, sistemul funcțional de reglare a TA	Blocarea sintezei prostaglandinelor, retenția Na^+ și a apei	Creșterea pericolului dezvoltării ulcerelor steroide, a edemelor și hipertensiunii arteriale
	Antimetaboliții	Farmacodinamică, metabolismul proteic	Acțiune aditivă catabolică	Atrofia musculară, micșorarea masei corporale
	Psihostimulante, rezerpină, izoniazidă, adrenomimetice	Farmacodinamică, SNC	Creșterea sensibilității β-adrenoreceptorilor, hiponatriemia, hipopotasemia, hipocalciemia	Posibilitatea apariției insomniei, euforiei, excitabilității, depresiei, psihozei, neliniștii
XV. IEC și antagoniștii receptorilor angiotensinei II	Diureticele (cu excepția celor economisitoare de potasiu și tiazidice în doze mici)	Farmacodinamică, sistemul funcțional de reglare a TA	Potențarea efectelor	Creșterea pericolului scăderii bruște a TA. Pentru profilaxie diureticele se suspendează cu 2-3 zile pînă la începutul terapiei combinate și/sau se micșorează dozalor, și/sau se începe terapia cu IEC în doze minime
	Diureticele economisitoare de potasiu	Farmacodinamică, schimbul electrolitic	Micșorarea excreției renale a K^+	Creșterea pericolului dezvoltării hiperpotasiemiei, mai ales la persoane cu IRC
	Preparate de potasiu	Același	Sinergism referitor la conținutul potasiului în sînge	Același
	Preparate de litiu	Farmacocinetică, excreția	Micșorarea excreției renale a litiului ca rezultat al inhibării secreției lui	Creșterea concentrației litiului în sînge și a toxicității

	β-adrenoblocante	Farmacodinamică, sistemul funcțional de reglare a TA	Sinergism	Creșterea acțiunii hipotensive
	Hipnotice	Același	Sinergismul acțiunii antihipertensive ca rezultat al acțiunii sedative centrale asupra centrilor vasomotori	Același
	α-adrenoblocante	Același	Potențarea efectelor antihipertensive a preparatelor	Același
	Remedii pentru narcoza inhalatorie	Același	Sinergismul acțiunii antihipertensive ca rezultat al blocării ganglionilor simpatici, al dilatării vaselor sangvine ale pielii și mușchilor și al creșterii tonusului vagal	Este posibilă micșorarea exagerată a TA. După posibilități trebuie de suspendat IEC în perioada preoperatorie
Perindopril, ramipril	Preparate antidiabetice (insulina, derivații sulfonilureei)	Farmacodinamică, excreția	Micșorarea excreției renale a remediilor hipoglicemiante	Creșterea acțiunii hipoglicemiante. De aceea este necesar controlul glicemiei sangvine la începutul administrării combinate, de asemenea la suspendarea IEC
Toate IEC	Allopurinol	Farmacodinamică, sistemul de hemopoieză	Inhibarea hematopoiezei	Dezvoltarea leucopeniei (rar) și a complicațiilor infecțioase
	Imunodepresante	Același	Același	Dezvoltarea leucopenici(rar)

	AINS	Farmacodinamică, sistemul funcțional de reglare a TA	Dereglarea sintezei prostaglandinelor în rinichi, retenția Na^{+}, K^{+} și a apei	Micșorarea efectului hipotensiv al IEC
	Acid acetilsalicilic	Același	Același	După datele cercetătorilor retrospective și prospective, combinarea nu este dorită, din cauza diminuării posibile a acțiunii hipotensive a IEC
XVI. Neurolepticele. *1. Derivații fenotiazinei*	Alcoolul	Farmacodinamică, formațiunea reticulară, centrele respirator și vasomotor ai medulei oblongate	?	Inhibarea SNC, respirației, creșterea efectului hipotensiv; este posibilă majorarea pericolului dezvoltării insolației
	Tranchilizante, analgezice opioide	Același	?	Inhibarea SNC, respirației, potențarea acțiunii hipotensive
	Barbituricele	Același	?	Același
	Barbituricele	Farmacocinetică, metabolismul	Inducerea enzimelor microsomale hepatice (CYP 3A4)	Micșorarea concentrației fenotiazinelor în ser (excepție tioridazina), micșorarea acțiunii antipsihotice și dereglărilor extrapiramidale
	Apomorfina	Farmacodinamică, receptorii D2 dopaminici	Concurență pentru legarea cu receptorii	Micșorarea eficacității apomorfinei ca preparat emetic; inhibarea SNC, respirației, circulației sangvine

	Preparatele antiparkinsoniene și antihistaminice, atropina	Farmacodinamică, M-colinoreceptorii centrali și periferici	Blocarea M-colinoreceptorilor	Majorarea efectelor colinoblocante. Potențarea acțiunii hiperpiretice a fenotiazinelor, mai ales la creșterea temperaturii mediului ambiant
	Ciclodol	Farmacodinamică, metabolismul	Inducerea izoenzimelor specifice ale citocromului P450	Posibilă micșorarea concentrației fenotiazinelor în plasma sangvină, ca urmare a majorării metabolismului lor și micșorarea activității antipsihotice
	Amfetaminele	Farmacodinamică, α-adrenoreceptorii centrali	Concurență pentru legarea cu receptorii	Diminuarea acțiunii stimulatoare a amfetaminelor și activității antipsihotice a fenotiazinelor
	Antacidele care conțin aluminiu sau magneziu, remediile antidiareice	Farmacodinamică, absorbția	Legarea fenotiazinelor cu formarea complecșilor puțin solubili	Micșorarea absorbției fenotiazinelor, administrarea concomitentă a acestor preparate trebuie
	Remediile anticonvulsivante, inclusiv barbituricele	Farmacodinamică	?	Fenotiazinele pot micșora pragul convulsiv
	Fenitoina	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea activității izoenzimelor sistemului citocromului P450	Este posibilă inhibarea metabolismului fenitoinei și manifestarea toxicității ei
	Antidepresivele triciclice și tetraciclice, inhibitorii MAO	Formacodinamică, receptorii H1-histaminici, M-colinoreceptorii, α-adrenoreceptorii din SNC	Blocarea receptorilor	Majorarea reciprocă și prelungirea efectelor sedativ și anticolinergic

		Farmacocinetică, metabolismul fenotiazinelor și antidepresivelor	Inhibarea activității funcționale a izoenzimelor citocromului P450	Este posibilă creșterea concentrației preparatelor în sînge ca urmare a inhibării reciproce a metabolizării hepatice; creșterea pericolului dezvoltării sindromului neuroleptic malign
	Remediile pentru tratamentul hipertiroidismului	Farmacodinamică, celulele stem granulocitopoietice a măduvei osoase	?	Creșterea pericolului dezvoltării agranulocitozei
	Anorexigene	Farmacodinamică, α-adrenoreceptorii centrali	Concurență pentru legarea cu receptorii	Fenotiazinele micșorează acțiunea anorexigenelor, cu excepția fenfluraminei, fenmetrazinei
	β – adrenoblocantele	Farmacocinetică, metabolismul fenotiazinelor și β-adrenoblocantelor	Inhibarea activității funcționale a CYP2D6	Creșterea concentrației sangvine a preparatelor ambelor grupe; este posibilă creșterea efectului hipotensiv, dezvoltarea retinopatiei ireversibile, aritmiilor tardive
	Bromocriptină	Farmacodinamică, receptorii dopaminergici ai celulelor adenohipofizei	Concurență pentru legarea cu receptorii	Este posibilă diminuarea efectelor bromocriptinei ca urmare a stimulării secreției prolactinei de către fenotiazine
	Cimetidină, paracetamol, teturam, furazolidon, inhibitorii MAO	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea izoenzimelor citocromului P450	Este posibilă creșterea concentrației stabile a fenotiazinelor și majorarea pericolului dezvoltării reacțiilor nedorite

	Contraceptivele orale	Același	Același	Creșterea concentrației plasmatice a fenotiazinelor și majorarea acțiunii lor
	Anticoagulantele indirecte	Același	Același	Creșterea concentrației anticoagulantelor indirecte în plasma sangvină și sporirea efectelor lor farmacologice
	Diureticele tiazidice	Farmacodinamică, celulele hipotalamusului, secretante de vasopresină, celulele musculare netede ale arteriolelor	Fenotiazinele provoacă vasodilatare suplimentară în urma blocării receptorilor α-adrenergici periferici, sporesc secreția vasopresinei de către neurohipofiză, ceea ce duce la retenția apei în organism pe fonul excreției continue de K^+ și Na^+ (efectul de bază al diureticelor tiazidice)	Majorarea acțiunii hipotensive și cardiotoxice ca urmare a hipopotasemiei
	Dopamină, efedrină, mezaton, norepinefrină	Farmacodinamică, α-adrenoreceptorii arteriolelor	Concurență pentru legarea cu receptorii	Diminuarea efectelor vasoconstrictoare ca urmare a proprietăților α-adrenoblocante ale fenotiazinelor
	Epinefrină	Farmacodinamică, α- și β-adrenoreceptorii arteriolelor	Epinefrina nu înlătură efectul blocant al fenotiazinelor asupra α-adrenoreceptorilor, dar stimulează β-adrenoreceptorii, ceea ce provoacă majorarea vasodilatației	La utilizarea epinefrinei pentru tratamentul hipotensiunii arteriale provocată de fenotiazine este posibilă dezvoltarea reacției paradoxale – agravarea hipotensiunii

	Clonidină	Farmacodinamică, α-adrenoreceptorii centrali presinaptici	Concurență pentru legarea cu receptorii	Micșorarea acțiunii antihipertensive a clonidinei și majorarea acțiunii ei inhibante asupra SNC; la administrarea parenterală a fenotiazinelor pacienților, care primesc clonidină, este posibilă dezvoltarea crizei hipertensive
	M-colinomimetice, anticolinesterazice	Farmacodinamică, M-colinoreceptorii	Concurență pentru legarea cu receptorii	Antagonism reciproc, micșorarea acțiunii colinoblocante a neurolepticelor
	Chinidină	Farmacodinamică, cardiomiocitele	?	Este posibilă acțiunea sinergică la combinarea preparatelor, majorarea efectului inotrop negativ asupra cordului
	Acid valproic	Farmacodinamică, GABA receptorii din ganglionii bazali	Creșterea cantității de GABA în ganglionii bazali, înlăturarea dezechilibrului transmiterii dopaminergice și colinergice în aceste structuri, care se află la baza parkinsonismului medicamentos	În doze uzuale potențează acțiunea neurolepticelor, în doze mici micșorează efectele lor adverse
	Levodopa	Farmacodinamică, receptorii D2-dopaminici ai ganglionilor bazali	Concurență pentru legarea cu receptorii între metaboliții levodopei (dopamina) și fenotiazine	Acțiunea antiparkinsoniană a levodopei poate fi diminuată

	Preparatele de litiu	Farmacocinetică, absorbţia	Diminuarea motilităţii intestinului subţire de către preparatele litiului	Creşterea absorbţiei fenotiazinelor din TGI şi pericolului dezvoltării efectelor farmacodinamice exagerate
		Farmacocinetică, excreţia	Stimularea secreţiei vasopresinei de către fenotiazine	Majorarea vitezei excreţiei litiului de către rinichi
		Farmacocinetică, neuronii centrului vomei din medula oblongată	?	Semnele precoce ale toxicităţii preparatelor de litiu (greaţă, vomă), pot fi mascate de efectul antiemetic al unor fenotiazine
	Aminoglicozidele, diureticele de ansă	Farmacodinamică, sistemul de organizare a funcţiilor psihice	Toxicitatea comportamentală înaltă a fenotiazinelor este mai importantă pentru pacient decît dereglările din partea organului auditiv	Este posibilă atenuarea unor manifestări ale ototoxicităţii (acufene, vertij) a preparatelor enumerate
	Probucol	Faramacodinamică, cardiomicocitele	?	Alungirea suplimentară a intervalului Q-T, creşterea pericolului tahicardiei ventriculare
	Ditilină şi alte miorelaxante	Farmacodinamică, sistemul extrapiramidal	?	Majorarea acţiunii miorelaxantelor
	Antipireticele	Farmacodinamică, adenilatciclaza dopamin – şi prostaglandin E – sensibilă a neuronilor centrului de termoreglare	Creşterea nivelului de AMPc în celulele centrului de termoreglare (indiferent de micşorarea conţinutului prostaglandinei E), ca urmare a hipersensibilităţii receptorilor dopaminici ce se dezvoltă rapid după administrarea neurolepticelor	Creşterea pericolului dezvoltării hipertermiei

	IEC	Farmacodinamică, sistemul funcțional de reglare a TA	Sumarea efectelor vasodilatatoare ca urmare a blocării α-adrenoreceptorilor și a micșorării concentrației angiotensinei II	Este posibilă dezvoltarea hipertensiunii ortostatice, mai ales la asocierea cu clorpromazină
	Anestezicele locale	Farmacodinamică, canalele ionice ale celulelor musculare netede ale arteriolelor și ale cardiomiocitelor	?	Creșterea efectului hipotensiv
	Tetraciclinele	Farmacodinamică, mitocondriile hepatocitelor	Decuplarea fosforilării oxidative în mitocondriile hepatocitelor	Creșterea pericolului afectării toxice a ficatului
	Insulina, preparatele antidiabetice (la administrarea unică a fenotiazinelor)	Farmacodinamică, adrenoreceptorii centrali și periferici	Blocarea adrenoreceptorilor centrali și periferici de către fenotiazine	Creșterea acțiunii hipoglicemiante a preparatelor pînă la dezvoltarea comei hipoglicemice
	Insulina, preparatele antidiabetice (la administrare îndelungată a fenotiazonelor)	Farmacodinamică, sistemul hipotalamus-hipofiză-suprarenale	Creșterea concentrației hormonilor contrainsulari (ACTH, STH, cortisol) la administrarea îndelungată a fenotiazinelor	Micșorarea acțiunii hipoglicemiante a preparatelor
Clopromazină	Octadină	Farmacodinamică, veziculele presinaptice ale terminațiunilor nervoase, granulele cromafine ale celulelor medulare din suprarenale	Clorpromazina substituie octadina din aceste structuri	Micșorarea efectului hipotensiv

Tioridazină	Fenobarbital	Farmacodinamică, metabolismul	Inducerea activității izoenzimelor citocromului P450	Micșorarea concentrației fenobarbitalului în sînge, creșterea frecvenței paroxismelor
	Octadina	Farmacodinamică, sistemul funcțional de reglare a TA	Potențarea acțiunii hipotensive a octadinei	Este posibilă micșorarea exagerată a TA
Triftazină	Metildopa	Farmacodinamică, α-adrenoreceptorii presinaptici centrali	Concurență pentru legarea cu receptorii	Este posibilă creșterea TA
2. Derivații de tioxanten	Alcool, tranchilizante, analgezice opioide, remedii pentru narcoză, barbituricele	Farmacodinamică, formațiunea reticulară, centrele respirator și vasomotor din medula dolongata	?	Majorarea acțiunii inhibante a preparatelor enumerate asupra SNC
	Amfetaminele	Farmacodinamică, α-adrenoreceptorii centrali	Concurență pentru legarea cu receptorii	Micșorarea reciprocă a efectelor farmacologice
	Antiacidele care conțin săruri de aluminiu sau magneziu, remediile adsorbante și antidiareice	Farmacocinetică, absorbția	Legarea tioxantenelor cu formarea complecșilor puțin solubili	Micșorarea absorbției tioxantelor din TGI la administrarea internă
	Preparatele antihistaminice, atropina	Farmacodinamică, M-colinoreceptorii centrali și periferici	Blocarea M-colinoreceptorilor	Majorarea efectelor colinoblocante centrale și periferice
	Preparatele anticonvulsivante (carbamazepină, fenitoină, fenobarbital)	Farmacodinamică	?	Este posibilă micșorarea pragului convulsiv

	Antidepresivele triciclice, inhibitorii MAO	Farmacodinamică, M-colinoreceptorii, α-adrenoreceptorii, H1-receptorii din SNC	Blocarea receptorilor	Majorarea reciprocă a efectelor sedativ și anticolinergic
	Dopamină, efedrină, mezaton	Farmacodinamică, α-adrenoreceptorii celulelor musculare netede ale arteriolelor	Interacțiuni concurente pentru legarea cu receptorii	Diminuarea acțiunii vasoconstrictoare a efedrinei mezatonului, dopaminei (efectul vasoconstrictor al dopaminei se micșorează la administrarea dozelor mari de tioxantene)
	Epinefrină	Faramacodinamică, α- și β-adrenoreceptorii arteriolelor	Epinefrina nu înlătură efectul α-adrenoblocant al tioxantenelor, dar stimulează β-adrenoreceptorii, ceea ce provoacă majorarea vasodilatării	Este posibilă dezvoltarea hipotensiunii arteriale grave și a tahicardiei (vezi fenotiazinele)
	Octadină, guanadrel	Farmacodinamică, veziculele presinaptice ale terminațiunilor nervoase simpatice, granulele cromafine ale celulelor medulosuprarenalelor	Substituirea preparatelor enumerate din granulele intracelulare de către derivații tioxantenici	Este posibilă micșorarea acțiunii hipotensive a preparatelor enumerate
	Levodopa	Farmacodinamică, receptorii D2-dopaminici ai ganglionilor bazali	Concurență pentru legarea cu receptorii între metaboliții levodopei (dopamina) și tioxantene	Inhibarea efectelor antiparkinsoniene ale levodopei (blocarea receptorilor dopaminici de către tioxantene)

	Aminoglicozide, diuretice de ansă	Farmacodinamică, sistemul de organizare a funcţiilor psihice	Activitatea comportamentală înaltă a tioxantenelor este mai importantă pentru pacient decît dereglările din partea organului auditiv	Simptomele ototoxicităţii ale preparatelor enumerate pot fi mascate la administrarea concomitentă cu derivaţii de tioxanten
	Tetraciclinele	Farmacodinamică, mitocondriile hepatocitelor	Decuplarea fosforilării oxidative în mitocondriile hepatocitelor	Sporirea hepatotoxicităţii tetraciclinelor
	Antidepresivele triciclice	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea izoenzimelor citocromului P450	Inhibarea metabolismului antidepresivelor triciclice şi creşterea concentraţiei lor în sînge
	Inhibitorii MAO	Acelaşi	Acelaşi	Diminuarea metabolizării derivaţilor de tioxanten
	Carbamazepină, fenitoină, fenobarbital	Acelaşi	Inducerea izoenzimelor specifice ale citocromului P450 (CYP 3A4)	Majorarea metabolizării derivaţilor de tioxanten, micşorarea concentraţiei plasmatice a lor
	Insulina, antidiabeticile orale (la administrarea unică a tioxantenelor)	Farmacodinamică, adrenoreceptorii centrali şi periferici	Blocarea adrenoreceptorilor centrali şi periferici de către tioxantene	Creşterea acţiunii hipoglicemiante a preparatelor, pînă la dezvoltarea comei hipoglicemice
	Insulină, atidiabeticele orale (la administrarea îndelungată a tioxantenelor)	Farmacodinamică, sistemul hipotalamus-hipofiză-suprarenale	Creşterea nivelului hormonilor contrainsulari (ACTH, STH, cortisol) la administrarea îndelungată a tioxantenelor	Micşorarea acţiunii hipoglicemiante a preparatelor
	Chinidină	Farmacodinamică, cardiomiocitele	?	Sporirea acţiunii cardiotonice a chinidinei

3. Derivații de butirofenonă	Alcool, antidepresive triciclice, anestezice generale și locale, analgezice opioide	Farmacodinamică, formațiunea reticulară, centrele respirator și vasomotor ale medulei oblongata	?	Majorarea acțiunii anestezicelor generale și locale, a analgezicelor opiode; creșterea acțiunii inhibante asupra SNC, este posibilă inhibarea respirației
	Amfetaminele	Farmacodinamică, α-adrenoreceptorii centrali	Concurență pentru legarea cu receptorii	Diminuarea reciprocă a acțiunii farmacologice (antipsihotice și stimulante)
	Preparatele antihistaminice, atropina	Farmacodinamică, absorbția	Inhibarea motilității TGI ca urmare a blocării M-colinoreceptorilor	Este posibilă micșorarea activității antipsihotice a derivaților butirofenonei. Creșterea efectelor anticolinergice (centrale și periferice)
	Anticoagulantele indirecte	Farmacodinamică, metabolismul	Modificarea activității izoenzimelor citocromului P450	Haloperidolul micșorează activitatea anticoagulantelor indirecte, alți derivați ai butirofenonei pot și crește, și micșora activitatea lor
	Preparatele anticonvulsivante (fenitoină carbamazepină, fenobarbital)	Farmacodinamică, metabolismul	Inducerea activității funcționale a CYP 3A4 în ficat	Accelerarea metabolismului derivaților butirofenonei
		Farmacodinamică	?	Micșorarea pragului activității convulsive
	Antidepresivele triciclice	Farmacocinetică, metabolismul antidepresivelor triciclice în ficat	Inhibarea izoenzimelor citocromului P450	Inhibarea metabolismului antidepresivelor triciclice

	Inhibitorii MAO	Farmacocinetică, metabolismul	Același	Inhibarea metabolismului derivaților de butirofenonă, este posibilă majorarea dereglărilor extrapiramidale și dezvoltarea hipertensiunii arteriale
	Bromocriptină	Farmacodinamică, receptorii dopaminici ai adenohipofizei	Concurență pentru legarea cu receptorii	Diminuarea acțiunii terapeutice a bromocriptinei
	Dopamină, efedrină, mezoton	Farmacodinamică, α-adrenoreceptorii arteriolelor	Concurență pentru legarea cu receptorii	Micșorarea proprietăților vasoconstrictoare ale preparatelor enumerate
	Epinefrină	Farmacodinamică, α- și β-adrenoreceptorii celulelor musculare netede ale arteriolelor	Epinefrina nu înlătură efectul blocant al butirofenonelor asupra α-adrenoreceptorilor, ceea ce provoacă majorarea vasodilatării	Este posibilă dezvoltarea hipotensiunii arteriale exprimate și a tahicardiei
	Octadina, guanadrel	Farmacodinamică, veziculele presinaptice ale terminațiunilor nervoase simpatice, granulele cromafine ale celulelor medulosuprarenalelor	Substituirea preparatelor enumerate din granulele intracelulare de către derivații butirofenonei	Este posibilă diminuarea acțiunii hipotensive a preparatelor enumerate
	Levodopa, pergolid	Farmacodinamică, receptorii $D_{[illegible]}$-dopaminici ai ganglionilor bazali	Concurență pentru legarea cu receptorii	Este posibilă diminuarea acțiunii terapeutice a levodopei și pergolidului
	Preparatele de litiu	Formacodinamică, sistemul extrapiramidal	?	Accentuarea simptomatologiei extrapiramidale

	Metildopa	Farmacodinamică, α2– adrenoreceptorii centrali presinaptici	Concurență pentru legarea cu receptorii	Sunt posibile dereglări psihice nedorite (dezorientare, diminuarea proceselor de gîndire)
4. Derivații difenilbutil-piperidinei	Alcool, tranchilizante, analgezice opioide, remedii pentru narcoză, antidepresive triciclice	Farmacodinamică, formațiunea reticulară, centrele respirator și vasomotor din medula oblongata	?	Creșterea acțiunii inhibante asupra SNC
	Preparatele antihistaminice, atropina	Farmacodinamică, M-colinoreceptorii centrali și periferici	Blocarea M-colinoreceptorilor	Majorarea efectelor colinoblocante
	Antidepresivele triciclice, maprotilina, fenotiazinele, novocainamidă, chinidină, disopiramid	Farmacodinamică, canalele ionice ale cardiomiocitelor	?	Este posibilă majorarea acțiunii proaritmogene a preparatelor, alungirea intervalului Q-T
5. Derivații benzamidei	Alcool, tranchilizante, analgezice opioide, remedii pentru narcoză, antidepresive triciclice	Farmacodinamică, formațiunea reticulară, centrele respirator și vasomotor din medula oblongata	?	Creșterea depresiei SNC, este posibilă inhibarea centrului respirator
	Preparatele hipotensive	Farmacodinamică, sistemul funcțional de reglare a TA	Sumarea efectelor vasodilatatoare	Pericolul dezvoltării hipotensiunii ortostatice
	Levodopa	Farmacodinamică, receptorii D_2-dopaminici ai ganglionilor bazali	Concurență pentru legarea cu receptorii între dopamină și benzamidele substituite	Diminuarea reciprocă a efectelor terapeutice

	Bromocriptină	Farmacodinamică, receptorii dopaminici ai celulelor adenohipofizei	Concurență pentru legarea cu receptorii	Diminuarea acțiunii terapeutice a bromocriptinii ca urmare a creșterii secreției prolactinei de către derivații benzamidei
6. Derivații de benzizoxazol	Alcool, tranchilizante, analgezice opiode, remedii pentru narcoză, antidepresive triciclice	Farmacodinamică, formațiunea reticulară, centrii respirator și vasomotor din medula oblongata	?	Creșterea acțiunii inhibante asupra SNC, este posibilă deprimarea centrului respirator
	Levodopa, dopamină	Farmacodinamică, receptorii D_2-dopaminici ai ganglionilor bazali și miocardului	Concurență pentru legarea cu receptorii între dopamină și derivații benzizoxazolinei	Diminuarea acțiunii terapeutice a preparatelor ca urmare a blocării receptorilor dopaminici de către derivații benzizoxazolinei
	Piperazină, metoclopramid	Farmacodinamică, receptorii D_2-dopaminici ai ganglionilor bazali	Accentuarea blocării D_2-receptorilor ai ganglionilor bazali	Majorarea pericolului dezvoltării dereglărilor extrapiramidale
	Neurolepticele fenotiazinice, antidepresivele triciclice, β-adrenoblocantele	Farmococinetică, metabolismul	Inhibarea izoenzimelor specifice ale citocromului P450	Creșterea concentrației derivaților benzizoxazolinei în plasma sangvină
7. Derivații dibenzodiazepinei	Alcool, tranchilizante, analgezice opioide, remedii pentru narcoză, antidepresive triciclice	Farmacodinamică, formațiunea reticulară, centrii respirator și vasomotor din medula oblongata	?	Sporirea acțiunii deprimante asupra SNC, centrului respirator

	Preparatele antihistaminice, atropina, antidepresivele	Farmacodinamică, M-colinoreceptorii centrali şi periferici	Blocarea M-colinoreceptorilor	Majorarea efectelor colinoblocante
	Antidepresivele triciclice, inhibitorii MAO, AINS (derivaţii pirazolonei), preparatele aurului, tireostatice, penicilamina, carbamazepina, cotrimoxazol, sulfanilamide, cloramfenicol, citostatice	Farmacodinamică, celulele stem ale granulocitopoiezei din măduva osoasă	?	Creşterea pericolului deprimării hemopoiezei
	Digoxina, warfarina, fenitoina, heparina	Farmacocinetică, metabolismul, legarea cu proteinele	Inhibarea inzoenzimelor citocromului P450, substituirea clozapinei din legătura cu proteinele plasmei sangvine	Este posibilă creşterea concentraţiei preparatelor enumerate în sînge
	Preparatele hipotensive	Farmacodinamică, sistemul funcţional de reglare a TA	Sumarea efectelor vasodilatatoare	Majorarea acţiunii hipotensive
	Epinefrină	Farmacodinamică, α- şi β-adrenoreceptorii celulelor musculare netede ale arteriolelor	Epinefrina nu înlătură efectul blocant al benzodiazepinelor asupra α-adrenoreceptorilor, ceea ce provoacă accentuarea vasodilatării şi a tahicardiei	E posibilă hipotensiunea artificială exprimată şi tahicardia
	Preparatele litiului	Farmacodinamică, canalele ionice ale neuronilor encefalului	?	Creşterea pericolului acceselor epileptice, este posibilă dereglarea conştiinţei, sindromul neuroleptic malign
	Nicotina	Farmacocinetică, metabolismul	Inducerea izoenzimelor specifice ale citocromului P450	Concentraţia serică a clozapinei se micşorează

8. Derivații rauwolfiei	Alcool, tranchilizante, analgezice opiode, remedii pentru narcoză, metildopa	Farmacodinamică, formațiunea reticulară, centrele respirator și vasomotor din medula oblongata	?	Sporirea acțiunii deprimate asupra SNC, centrului respirator
	Clonidină	Farmacodinamică, veziculele presinaptice ale neuronilor adrenergici din SNC și sistemul nervos periferic, granulele cromafine ale suprarenalelor	Epuizarea rezervelor de catecolamine în SNC și la periferie	Diminuarea acțiunii hipotensive a clonidinei
	IEC, diureticele, teofilina	Farmacodinamică, sistemul funcțional de reglare a TA	Sumarea efectelor vasodilatatoare	Accentuarea efectului hipotensiv
	Blocantele canalelor lente de calciu (derivații dihidropiridinei) hidralazina, minoxidil	Farmacodinamică, celulele musculare netede ale arteriolelor, nodul sinusal	Sumarea efectelor vasodilatatoare. Diminuarea de către rezerpină a tahicardiei reflectorii provocată de preparatele enumerate	Potențarea efectului hipotensiv concomitent cu diminuarea reciprocă a influenței asupra FCC
	Verapamil	Farmacodinamică, nodul sinusal	Rezerpina micșorează acțiunea catecolaminelor asupra celulelor nodului sinusal și potențează efectul cronotrop negativ al verapamilului	E posibilă bradicardia, blocul A-V
	Guanetidina	Farmacodinamică, vezicule presinaptice în neuronii adrenergici din SNC și sistemul nervos periferic, granulele cromafine ale suprarenalelor	Epuizarea rezervelor de catecolamine în SNC și la periferie	Pericol înalt de dezvoltare a colapsului ortostatic, bradicardiei, depresiei

	β-adrenoblocante	Farmacodinamică, celulele nodului sinusal	Rezerpina micşorează acţiunea catecolaminelor asupra celulelor nodului sinusal şi potenţează efectul cronotrop negativ al β-adrenoblocantelor	Pericol înalt de apariţie a bradicardiei, blocului A-V, micşorează debitul cardiac
	Glibenclamida	Famacodinamică, granulele cromafine ale suprarenalelor	Epuizarea rezervelor de adrenalină	Este posibilă creşterea efectului hipoglicemiant al glibenclamidei
	Glicozide cardiace	Farmacodinamică, celulele nodului sinusal	Rezerpina micşorează acţiunea catecolaminelor asupra celulelor nodului sinusal şi potenţează efectul cronotrop negativ al β-adrenoblocantelor	E posibilă dezvoltarea bradicardiei, bloc A-V
	Inhibitorii MAO, antidepresive triciclice	Farmacodinamică, veziculele presinaptice în neuronii adrenergici din SNC	Rezerpina substituie catecolaminele din veziculele presinaptice în fanta sinaptică, inhibitorii MAO şi antidepresivele triciclice cresc concentraţia catecolaminelor în SNC	Creşterea necontrolată a nivelului catecolaminelor libere în SNC, creşterea pericolului dezvoltării crizei hipertensive
	Barbituricele	Farmacodinamică, formaţiunea reticulară, centrul respirator şi vasomotor din medula oblongata	?	Majorarea efectelor farmacologice ale barbituricelor
	Remediile anticonvulsivante (Carbamazepina)	Farmacodinamică	?	Micşorarea acţiunii farmacologice a remediilor anticonvulsivante

	Fenitoină	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea izoenzimelor specifice ale citocromului 450	Creșterea toxicității rezerpinei
XVII. Plantele medicinale	Anticoagulante indirecte	?	?	Sindrom hemoragic
Angelică	Antiagregante	?	?	Același
Cava-Cava (Macropiper methysticum)	Benzodiazepine	Farmacodinamică	?	Este posibilă dezvoltarea soporului
	Levodopa	?	?	Diminuarea eficacității levodopei
	Antiagregante	?	?	Sindrom hemoragic
Ginco Biloba	Acid acetilsalicilic	Farmacodinamică	Inhibarea factorilor de agregare a trombocitelor	Sindrom hemoragic
	Anticoagulante indirecte	Același	Același	Același
	Diureticele tiazidice	?	?	Creșterea TA pînă la criză hipertensivă
Ginseng	Anticoagulante indirecte	Farmacocinetică	?	Diminuarea acțiunii anticoagulante
Iohimbină	Antidepresivele triciclice	Farmacodinamică	?	Creșterea TA
	Clonidină	Farmacodinamică, receptorii	Blocarea α2-adrenoreceptorilor centrali	Diminuarea efectului hipotensiv al clonidinei
Lemn dulce	Prednisolon	Farmacocinetică	?	Micșorarea clearance-ului prednisolonului
Patlagină	Sărurile de litiu	Farmacocinetică	?	Micșorarea concentrației litiului în sînge
Rhodiola rosea	Digoxină	Farmacocinetică	?	Creșterea concentrației digoxinei în sînge

Sunătoarea	Teofilină	Farmacocinetică	?	Creșterea concentrației teofilinei în sînge
	Digoxină	Farmacocinetică, absorbția	Încetinirea absorbției digoxinei	Micșorarea concentrației maxime a digoxinei în sînge
	Contraceptivele orale	Farmacocinetică, metabolismul	Inducerea CYP 3A4	Hemoragii spontane intermenstruale
	Ciclosporină	Farmacocinetică, metabolismul	Inducerea CYP 3A4	Micșorarea concentrației ciclosporinei în sînge
	Indinavir	Farmacocinetică, absorbția	Încetinirea absorbției indinavirului	Micșorarea concentrației indinavirului în sînge
	Loperamid	?	?	Simptomatică psihotică
	Anticoagulantele indirecte	Farmacocinetică	?	Micșorarea concentrației anticoagulantelor indirecte în sînge
	Amitriptilină	Același	?	Micșorarea concentrației amitriptilinei în sînge
	Simvastatină	Farmacocinetică, metabolismul	Inducerea CYP 3A4	Micșorarea concentrației simvastatinei în sînge
	Sertralină	Farmacodinamică, sinapsa	Inhibarea MAO (?)	Sindrom serotoninic
Usturoi	Anticoagulante indirecte	Farmacodinamică	?	Sindrom hemoragic
	Antiagregante	?	?	Același

	Paracetamol	Farmacocinetică	?	Micşorarea concentraţiei paracetamolului în sînge
	Clorpropamid	?	?	Hipoglicemie
XVIII. Preparatele antibacteriene	Hidrocortison	Farmacodinamică, celula bacteriană	Interacţiune antagonistă în urma imunosupresiei şi a majorării pericolului dezvoltării afecţiunilor infecţioase	Micşorarea eficacităţii antibacteriene a acidului fuzidinic
Acid fuzidinic	Penicilinele, cefalosporinele	Farmacodinamică, celula microbiană	Antagonismul preparatelor bactericide şi bacteriostatice	Diminuarea efectului bactericid al penicilinelor şi cefalosporinelor
Acid nalidixic	Anticoagulantele indirecte	Farmacodinamică, sistemul hemostazei	Inhibarea microflorei intestinale normale, care sintetizează vit. K	Majorarea efectului anticoagulant şi creşterea pericolului dezvoltării complicaţiilor hemoragice
Aminoglicozidele	Aminiglicozidele la administrarea concomitentă sau consecutivă a două sau mai multe preparate	Farmacodinamică, organul auditiv, rinichii, sinapsa	Sumarea efectelor adverse. Blocul neuromuscular se dezvoltă ca urmare a micşorării sensibilităţii membranei postsinaptice la acetilcolină şi eliberarea mediatorului	Creşterea pericolului oto- şi nefrotoxicităţii, blocului neuromuscular
	Glicopeptide	Farmacodinamică, organul auditiv, rinichii	Potenţarea efectelor adverse	Creşterea pericolului oto- şi nefrotoxicităţii
	Capreomicină	Farmacodinamică, organul auditiv, rinichii, sinapsa	Acelaşi	Creşterea pericolului oto- şi nefrotoxicităţii, blocului neuromuscular

	Polimixina B	Farmacodinamică, rinichii, sinapsa	Același	Creșterea pericolului nefrotoxicității și blocului neuromuscular
	Diureticele de ansă, cisplatină	Farmacocinetică, excreția	Diminuarea filtrării aminoglicozidelor ca urmare a micșorării vitezei filtrației glomerulare de către diuretice și acțiunii nefrotoxice a preparatelor	Creșterea pericolului ototoxicității
	Remediile pentru narcoză, analgezicele opioide, miorelaxantele antidepolarizante	Farmacodinamică, centrul respirator și sistemul nervos periferic	Sumarea și potențarea efectelor adverse	Majorarea blocului neuromuscular, creșterea pericolului inhibării respirației
	Remediile antimiastenice	Farmacodinamică, sinapsa	Interacțiune antagonistă ca urmare a deprimării de către aminoglicozide a transmiterii neuromusculare	Deprimarea acțiunii remediilor antimiastenice
APAS	Izoniazidă	Farmacocinetică, excreția	Micșorarea excreției renale a izoniazidei în urma micșorării pH-ului urinei și creșterii reabsorbției ei	Creșterea concentrației izoniazidei în plasma sangvină
	Rifampicină, eritromicină, lincomicină	Farmacocinetică, absorbția	Dereglarea absorbției preparatelor enumerate din TGI	Micșorarea concentrației sangvine și a eficacității preparatelor
	Vitamina B_{12}	Același	Dereglarea asimilării vitaminei B_{12}	Majorarea pericolului dezvoltării anemiei megaloblastice

Benzilpenicilina, potasică	IEC, diureticele economisitoare de potasiu, preparatele de potasiu	Farmacodinamică, echilibrul electrolitic	Retenția ionilor de kaliu în organism	Dezvoltarea hiperpotasemiei
Capreomicină	Polimixine	Farmacodinamică, rinichii, sinapsele sistemului nervos central și periferic	Sumarea reacțiilor medicamentoase nefavorabile	Majorarea pericolului nefrotoxicității, blocului neuromuscular, deprimării respirației
	Aminoglicozidele și alte preparate cu acțiune oto- și nefrotoxică	Farmacodinamică, organul auditiv, rinichii, sinapsele sistemului nervos central și periferic	Același	Majorarea pericolului oto- și nefrotoxicității, blocului neuromuscular, deprimării respirației
Cefalosporine	Aminoglicozide, glicopeptide, diuretice de ansă, alte remedii care au acțiune nefrotoxică	Farmacodinamică, rinichii	Potențarea acțiunii nefrotoxice	Creșterea pericolului nefrotoxicității
Cefoperazonă	Alcool	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea acetaldehiddehidrogenazei în ficat și încetinirea biotransformării etanolului	Dezvoltarea reacției disulfiram-similare
	Anticoagulantele (directe și indirecte), remediile trombolitice, AINS	Farmacodinamică, sistemul hemostazei	Inhibarea microflorei intestinale normale care sintetizează vit. K, efectul ulcerogen al AINS, frînarea sintezei prostaciclinelor	Majorarea pericolului dezvoltării hemoragiilor
Chinolone/ fluorchinolone	Didanosină	Farmacocinetică, absorbția	Micșorarea absorbției fluorchinolonelor	Diminuarea eficacității fluorchinolonelor

	Antidiabeticele orale, insulină	Farmacodinamică, metabolismul glucidic	Fluorchinolonele pot provoca hiperglicemie tranzitorie	Hipo- şi hiperglicemie
	Ciclosporină	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea CYP 3A4 şi încetinirea biotransformării ciclosporinei	Creşterea concentraţiei plasmatice a ciclosporinei şi majorarea nefrotoxicităţii ei
	AINS	Farmacodinamică, SNC	Sumarea reacţiilor medicamentoase nefavorabile	Creşterea pericolului excitării SNC şi dezvoltării convulsiilor
	Fenitoină	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea CYP 3A4 şi încetinirea biotransformării fenitoinei	Micşorarea concentraţiei fenitoinei în plasma sangvină
Cicloserină	Izoniazidă, ftivazid, etionamid, protionamid, alcool, cofeină, disulfiram, preparatele cu acţiune neurotoxică	Farmacodinamică, sistemul nervos	Potenţarea efectelor adverse	Majorarea pericolului neurotoxicităţii
Ciprofloxacină	Xantenele (aminofilină, teofilină, cofeină)	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea CYP 1A2 şi 3A4	Creşterea pericolului de toxicitate a xantenelor
Claritromicină	Rifampicină, rifabutină	Farmacocinetică, metabolismul	Inducerea CYP 3A4 şi accelerarea biotransformării claritromicinei	Micşorarea concentraţiei claritromicinei în plasma sangvină şi a eficacităţii ei
	Zidovudină	Farmacocinetică, metabolismul	Inducerea CYP 3A4 şi accelerarea biotransformării claritromicinei	Micşorarea concentraţiei claritromicinei în sînge şi a eficacităţii ei
Cloramfenicolul	Remediile, care deprimă hematopoieza	Farmacodinamică, celula stem	Sumarea şi potenţarea acţiunilor adverse	Inhibarea funcţiei măduvei osoase

	Antidiabeticele orale (mai ales tolbutamidă și clorpropamidă)	Farmacocinetică, legarea cu proteinele	Substituirea tolbutamidei din legătura cu proteinele plasmatice și creșterea concentrației sangvine	Majorarea efectului hipoglicemiant
	Eritromicină, lincosamide	Farmacodinamică, celula microbiană	Micșorarea absorbției eritromicinei și lincosamidei ca urmare a lezării mucoasei TGI	Diminuarea efectelor eritromicinei și lincosamidei
	Peniciline (cu excepția ampicilinei)	Farmacodinamică, celula bacteriană	Antagonismul preparatelor bactericide și bacteriostatice	Diminuarea efectului bactericid al penicilinelor
	Contraceptive orale (combinate)	Farmacodinamică, celula microbiană	Dereglarea recirculării enterohepatice a etinilestradiolului ca urmare a inhibării microflorei intestinale normale	Diminuarea eficacității contracepției
	Remediile anticonvulsivante (fenitoină)	Farmacocinetică, legarea cu proteinele sangvine	Substituirea fenitoinei din legătura cu proteinele plasmei și creșterea concentrației ei sangvine	Creșterea pericolului dezvoltării intoxicării cu fenitoină
	Barbiturice (fenobarbital), rifampicină, rifabutină	Farmacocinetică, metabolismul	Accelerarea biotransformării cloramfenicolului	Micșorarea concentrației plasmatice și a eficacității cloramfenicolului
	Cianocobalamina	Farmacocinetică, absorbția	Micșorarea absorbției cianocobolaminei în urma lezării mucoasei TGI	Micșorarea eficacității cianocobolaminei

Doxiciclină	Barbituricele, preparate anticonvulsivante (carbamazepină, fenitoină)	Farmacocinetică, absorbţia, metabolismul	Micşorarea absorbţiei doxiciclinei ca urmare a diminuării motilităţii TGI, majorarea biotransformării ei în ficat în urma inducerii izoenzimelor citocromului P450	Micşorarea concentraţiei doxiciclinei în plasma sangvină, diminuarea efectelor ei
Eritromicină, claritromicină	Alcaloizii de ergot	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea activităţii funcţionale a CYP 3A4 şi micşorarea biotransformării alcaloizilor de ergot	Ischemia membrelor, ergotism cu necroză periferică
Etambutol	Izoniazidă, ftivazid, metazid	Farmacodinamică, micobacteria tuberculozei	Creşterea activităţii antituberculoase	Încetinirea dezvoltării rezistenţei micobacteriilor
	Preparatele cu acţiune neurotoxică	Farmacodinamică, sistemul nervos	Majorarea efectelor adverse	Majorarea pericolului neurotoxicităţii (neurite periferice şi neurobulbare)
Etionamid, protionamid	Izoniazidă	Farmacodinamică, ficatul, sistemul nervos	Acelaşi	Majorarea pericolului hepato- şi neurotoxicităţii
	Rifampicină	Farmacodinamică, ficatul	Acelaşi	Majorarea pericolului hepatotoxicităţii
	Cicloserină, preparatele ce conţin alcool, preparatele cu acţiune neurotoxică	Farmacodinamică, sistemul nervos	Acelaşi	Majorarea pericolului neurotoxicităţii
Etionamid	Etambutol	Farmacodinamică, micobacteria tuberculozei	Antagonism	Micşorarea activităţii farmacologice
Fenoximetilpenicilină	Neomicină	Farmacocinetică, absorbţia	Micşorarea absorbţiei fenoximetilpenicilinei	Micşorarea eficacităţii farmacologice a preparatului

Fenoximetilpenicilină, amoxicilină, ampicilină	Contraceptivele orale (combinate)	Același	Dereglarea circuitului entero-hepatic a etinilestradiolului ca urmare a inhibării microflorei normale	Diminuarea eficacității contracepției
Fosfomicină	Metoclopramidă și alte prochinetice	Farmacocinetică, absorbția	Accelerarea motilității TGI și micșorarea absorbției preparatului	Micșorarea concentrației plasmatice a fosfomicinei
Furazolidon, derivații hidrazidei acidului izonicotinic (HAIN)	Antidepresivele triciclice, inhibitorii MAO, simpatomimeticele	Farmacodinamică, sistemul funcțional de reglare a TA	Sinergism (furazolidonul inhibă MAO)	Creșterea bruscă a TA
	Alcoolul și preparatele ce conțin alcool	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea acetaldehiddehidrogenazei în ficat și încetinirea biotransformării etanolului	Dezvoltarea reacției disulfiram-similare
	Streptomicină	Farmacocinetică, excreția	Încetinirea excreției derivaților HAIN ca rezultat al nefrotoxicității streptomicinei	Creșterea concentrației derivaților HAIN și majorarea activităților antituberculoase
	Rifampicină, rifabutină, etionamidă	Farmacodinamică, ficatul	Sumarea acțiunilor medicamentoase nefavorabile	Majorarea pericolului hepatotoxicității
	Pirazinamidă	Farmacodinamică, micobacteriile tuberculozei, ficatul	Sumarea acțiunii antituberculoase și efectelor adverse asupra ficatului	Majorarea acțiunii antituberculoase, creșterea pericolului hepatotoxicității
	Etambutol	Farmacodinamică, micobacteria tuberculozei	Potențarea și accelerarea dezvoltării efectului farmacodinamic	Încetinirea dezvoltării rezistenței micobacteriilor tuberculozei

	Cicloserină	Farmacodinamică, sistemul nervos	Sumarea efectelor adverse	Creşterea pericolului neurotoxicităţii
	APAS	Farmacocinetică, excreţia	Micşorarea excreţiei renale a izoniazidei ca urmare a micşorării pH-ului urinei şi creşterii reabsorbţiei ei	Creşterea concentraţiei izioniazidei în sînge
	Piridoxină	Farmacodinamică, fibra nervoasă	Micşorarea acţiunii neurotoxice a HAIN ca urmare a acţiunii benefice a piridoxinei asupra sistemului nervos	Diminuarea efectelor adverse ale HAIN asupra sistemului nervos
	Antiacide	Farmacocinetică, absorbţia	Micşorarea absorbţiei preparatelor	Micşorarea concentraţiilor plasmatice a HAIN şi a activităţii lor farmacologice
	Disulfiram, alcoolul şi preparatele ce conţin alcool	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea acetaldehiddehidrogenazei în ficat şi încetinirea biotransformării etanolului	Creşterea pericolului acţiunii toxice asupra SNC
	Ketoconazol	Farmacocinetică, excreţia	Creşterea excreţiei ketoconazolului	Micşorarea concentraţiei plasmatice şi activităţii antimicotice a ketoconazolului
Glicopeptide	Aminoglicozide, capreomicină, poliomicină, amfotericina B, preparatele antitumorale, diureticele de ansă, salicilaţii, ciclosporină	Farmacodinamică, organul auditiv, rinichii	Sumarea efectelor adverse	Creşterea pericolului oto- şi nefrotoxicităţii

	Remediile pentru narcoză, miorelaxantele antidepolarizante	Farmacodinamică, sinapsele sistemului nervos central și periferic	Majorarea reacțiilor adverse	Creșterea hipotensiunei arteriale și blocului neuromuscular, majorarea pericolului dezvoltării stopului respirator
Lincosamide	Remedii pentru narcoză, analgezice opioide, miorelaxante antidepolarizante	Farmacodinamică, sinapsele sistemului nervos central și periferic	Sumarea și potențarea blocului neuromuscular	Majorarea blocului neuromuscular, creșterea pericolului deprimării respirației și stopului respirator
	Remediile antidiareice adsorbante	Farmacocinetică, absorbția	Diminuarea considerabilă a absorbției lincosamidelor	Diminuarea eficacității lincosamidelor
	Remediile antimiastenice	Farmacodinamică, sinapsa	Interacțiune antagonistă ca urmare a blocului neuromuscular, provocată de lincosamide	Diminuarea efectului remediilor antimiastenice
	Macrolide, cloramfenicol	Farmacodinamică, celula microbiană	Antagonismul preparatelor bactericide și bacteriostatice	Diminuarea acțiunii lincosamidelor
Macrolide	Benzodiazepine (midazolam, triazolam), glicozidele cardiace, preparate antiaritmice (disopiramidă)	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea activității funcționale a CYP 3A4 și încetinirea biotransformării preparatelor enumerate în ficat	Majorarea acțiunii preparatelor enumerate
	Preparatele anticonvulsivante (carbamazepină, fenitoină, acid valproic), xantinele	Farmacocinetică, legarea cu proteinele	Substituirea preparatelor enumerate din legatură cu proteinele și creșterea concentrației lor în sînge	Majorarea pericolului dezvoltării toxicității preparatelor enumerate

	Blocantele receptorilor H1-histaminici (astemizol, terfenadină), glicozidele cardiace, cizaprid	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea activității funcționale a CYP 3A4 și micșorarea biotransformării preparatelor enumerate	Creșterea concentrației preparatelor în plasma sangvină și majorarea pericolului dezvoltării cardiotoxicității (aritmii, alungirea intervalului Q-T)
	Ciclosporină	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea activității funcționale a CYP 3A4 și micșorarea biotransformării ciclosporinei	Majorarea concentrației ciclosporinei în plasma sangvină și creșterea pericolului nefrotoxicității
Metronidazol	Barbituricele	Farmacocinetică, metabolismul	Inducerea CYP 3A4	Micșorarea concentrației plasmatice și eficacității metronidazolului
	Blocantele receptorilor H2-histaminici (cimetidină)	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea CYP 2C9 si 3A4	Creșterea concentrației plasmatice și eficacității metronidazolului
Nitrofurane	Antiacide	Farmacocinetică, absorbția	Micșorarea absorbției nitrofuranelor la administrarea enterală în rezultatul creșterii PH-ului conținutului gastric	Micșorarea eficacității nitrofuranelor
	Contraceptivele orale (combinate)	Același	Dereglarea recirculării enterohepatice a etinilestradiolului ca urmare a inhibării microflorei intestinale normale	Micșorarea eficacității contracepției
	Acid nalidixic	Farmacodinamică, celula microbiană	Antagonismul preparatelor bactericide și bacteriostatice	Diminuarea eficacității acidului nalidixic

Nitroimidazoli	Anticoagulante indirecte	Farmacodinamică, sistemul hemostazei	Inhibarea microflorei intestinale normale, care sintetizează vit. K	Majorarea acțiunii anticoagulantelor, creșterea pericolului hemoragiilor
	Preparatele anticonvulsivante (fenitoină)	Farmacocinetică, legarea cu proteinele plasmatice	Substituirea fenitoinei din legătura cu proteinele sangvine, creșterea concentrației fracției libere a ei	Pericolul supradozării preparatelor anticonvulsivante
	Alcoolul și preparatele ce conțin alcool	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea acetaldehiddehidrogenazei în ficat și încetinirea biotransformării etanolului	Dezvoltarea reacției disulfiram-similare
Penicilinele	Anticoagulantele (directe și indirecte), AINS, remediile trombolitice	Farmacodinamică, sistemul hemostazei	Inhibarea microflorei normale intestinale, care sintetizează vit. K, acțiunea ulcerogenă a AINS, frînarea sintezei prostaciclinelor	Creșterea pericolului hemoragiilor (îndeosebi la administrarea dozelor mari de carbenicilină și ureidopeniciline)
	Remediile hipolipemiante	Farmacocinetică, absorbția	Micșorarea absorbției penicilinelor	Micșorarea concentrației plasmatice a penicilinelor
	Metotrexat	Farmacodinamică, celulele macroorganismului și microflora intestinală	Inhibarea microflorei intestinale normale, ceea ce duce la diminuarea sintezei acidului folic și, în rezultat, la potențarea eficacității metotrexatului (antagonist al acidului folic)	Majorarea acțiunii toxice a metotrexatului

	Sulfanilamidele, cloramfenicolul	Farmadinamică, celula microbiană	Antagonismul preparatelor bactericide care acționează în faza de diviziune a celulei și praparatelor bacteriostatice, care stopează diviziunea	Diminuarea efectului bactericid al penicilinelor
Pirazinamidă	Oflaxocin, lomefloxacin	Farmacodinamică, micobacteria tuberculozei	Majorarea activității antituberculoase	Majorarea activității antituberculoase
	Izoniazidă, rifampicină	Farmacodinamică, micobacteria tuberculozei, ficatul	Majorarea activității antituberculoase și acțiunii nefavorabile asupra ficatului	Creșterea activității antituberculoase și a pericolului hepatotoxicității
	Remediile antigutoase	Farmacodinamică, acidul uric	Interacțiune antagonistă ca urmare a creșterei conținutului acidului uric în plasmă la administrarea pirazinamidei	Diminuarea acțiunii remediilor antigutoase
Polimixinele	Glicopeptide	Farmacodinamia, organul auditiv, rinichii	Sumarea efectelor	Creșterea pericolului oto- și nefrotoxicității
	Capreomicina, aminoglicozide	Farmacodinamică, organul auditiv, rinichii, sinapsa	Potențarea efectelor adverse	Creșterea pericolului oto- și nefrotoxicității, blocului neuromuscular
	Cisplatina, diuretice de ansă	Farmacodinamică, organul auditiv	Micșorarea vitezei filtrării glomerulare și a numărului de nefroni funcționali duce la micșorarea vitezei excreției polimixinelor; sumarea efectelor adverse asupra organului auditiv	Creșterea pericolului ototoxicității

	Miorelaxantele antidepolarizante	Famacodinamică, sinapsa	Acțiunea miorelaxantelor este completată de blocul neuromuscular al polimixinelor	Majorarea eficacității miorelaxantelor
	Anticoagulantele indirecte, antidiabetice orale, metotrexat	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea CYP 2C9	Creșterea concentrației preparatelor enumerate, majorarea efectelor lor de bază și adverse
Rifamicine	Izoniazidă, etionamidă	Farmacodinamică, ficatul	Sumarea efectelor adverse	Creșterea pericolului hepatotoxicității
	Pirazinamidă	Farmacodinamică, micobacteriile tuberculozei, ficatul	Potențarea efectului farmacodinamic	Majorarea acțiunii antituberculoase, creșterea pericolului hepatotoxicității
	APAS	Farmacocinetică, absorbția	Dereglarea absorbției rifamicinelor	Micșorarea concentrației plasmatice și activității antituberculoase a rifampicinei
	Aminofilină, teofilină	Farmacocinetică, metabolismul	Inducerea CYP 1A2 și 3A4 cu accelerarea biotransformării și clearance-ului xantinelor	Micșorarea concentrației plasmatice și diminuarea efectelor xantinelor
	Remediile pentru narcoză (derivații hidrocarburilor)	?	?	Creșterea pericolului dezvoltării efectului toxic al remediilor pentru narcoză
	Antiacidele	Farmacocinetică, absorbția	Micșorarea absorbției rifamicinelor	Micșorare importantă a concentrației plasmatice și eficacității rifamicinelor

	Anticoagulantele indirecte, antidiabeticele orale, β-adrenoblocantele, preparatele antiaritmice, glucocorticoizii, ciclosporină, glicozidele cardiace, contraceptivele orale, cloramfenicolul	Farmacocinetică, absorbția, metabolismul	Accelerarea absorbției rifampicinei, inducerea CYP 3A4	Creșterea pericolului toxicității rifampicinei, micșorarea eficacității inhibitorilor proteazelor
	Fluconazol, claritromicină	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea CYP 3A4	Creșterea concentrației rifabutinei în plasma sangvină
Sulfanilamide și cotrimoxazol	Remediile care deprimă hematopoieza	Farmacodinamică, celula stem sangvină	Sumarea acțiunii nefavorabile	Majorarea efectelor leuco- și trombocitopenice
	Contraceptivele orale (combinate)	Farmacocinetică, absorbția	Dereglarea recirculării enterohepatice a etinilestradiolului ca urmare a inhibării microflorei intestinale normale	Diminuarea eficacității contracepției
	Fenilbutazonă	Farmacocinetică, legarea cu proteinele sangvine	Substituirea sulfanilamidelor din legatura cu proteinele plasmatice	Creșterea concentrației sulfanilamidelor în plasma sangvină
	Ciclosporină	Farmacocinetică, metabolismul	Inducerea activității funcționale a CYP 3A4	Micșorarea concentrației ciclosporinei în plasma sangvină
		Farmacodinamică, rinichii	Sumarea efectelor adverse	Creșterea pericolului nefrotoxicității

	Penicilinele	Farmacodinamică, celula microbiană	Antagonismul preparatelor bactericide și bacteriostatice	Diminuarea efectului bactericid al penicilinelor
	Procainamidă, fenitoină	Farmacocinetică, legarea cu proteinele	Substituirea procainamidei și fenitoinei din legătura cu proteinele plasmatice și creșterea fracțiilor lor libere	Majorarea acțiunii procainamidei și fenitoinei
	Rimfapicină, rifabutină	Farmacocinetică, metabolismul	Inducerea CYP 2C9	Accelerarea excreției trimetoprimului, diminuarea eficacității antibacteriene
Tetracicline	Antiacidele, purgativele ce conțin magneziu, preparatele de calciu și fier, remediile hipolipemiante (colestipol)	Farmacocinetică, absorbția	Formarea compușilor neabsorbabili, diminuarea absorbției tetraciclinelor la administrarea enterală	Micșorarea eficacității tetraciclinelor
	Contraceptivele orale (combinate)	Același	Dereglarea circuitului entero-hepatic a etinilestradiolului ca urmare a inhibării microflorei intestinale	Micșorarea eficacității contracepției
	Glicozidele cardiace (digoxină)	Același	Majorarea absorbției glicozidelor cardiace din TGI ca urmare a inhibării creșterii *Eubacterium lentum*, care metabolizează 10-40% din doza glicozidelor cardiace	Majorarea acțiunii digoxinei la administrarea enterală a tetraciclinei pînă la intoxicarea glicozidică
	Anticoagulantele indirecte	Farmacodinamică, sistemul hemostazei	Inhibarea microflorei intestinale normale, care sintetizează vit. K	Majorarea efectului anticoagulant și creșterea pericolului dezvoltării complicațiilor hemoragice

	Vitamina A	Farmacodinamică	?	Creșterea presiunii intracraniene
	Metoxifluran	Farmacodinamică, rinichii	Sumarea efectelor adverse asupra rinichilor	Creșterea pericolului nefrotoxicității
Vancomicină	Blocantele receptorilor H_1-histaminici, fenotiazinele, tioxantenele	Farmacodinamică, organul auditiv	Posibil interacțiune antagonistă, în rezultat efectul sedativ și blocarea receptorilor dopaminici de către preparatele enumerate	Mascarea acțiunii ototoxice a vancomicinei (acufene, vertij)
	Dexametason	Farmacodinamică	Micșorarea pătrunderii vancomicinei în LCR în meningită	Micșorarea activității antibacteriene a vancomicinei
XIX. Preparatele antihistaminice. Preparate de generația I	Remediile hipnotice, sedative	Farmacocinetică, SNC	Blocarea receptorilor histaminici în SNC, sumarea acțiunii inhibante asupra SNC	Potențarea acțiunii preparatelor hipnotice și sedative
	Neuroleptice	Același	Blocarea receptorilor histaminici în SNC, sumarea acțiunii inhibante asupra SNC	Potențarea acțiunii neuroleptice
	Tranchilizantele	Același	Același	Potențarea acțiunii tranchilizantelor
	Remedii pentru narcoză	Același	Același	Potențarea acțiunii remediilor pentru narcoză
	Rezerpină	Același	Sumarea acțiunii inhibante a rezerpinei și a preparatelor antihistaminice asupra SNC	Creșterea acțiunii centrale a preparatelor antihistaminice
	Colinoblocantele	Farmacodinamică, colinoreceptorii	Sumarea acțiunii	Sporirea efectelor colinoblocantelor

	Ketotifen	Farmacodinamică, receptori H_1-histaminici	Același	Sporirea efectelor preparatelor antihistaminice
	Reviparina	Farmacodinamică	?	Micșorarea acțiunii și a efectului profilactic a reviparinei
Difenhidramină	Anestezicele locale	Farmacodinamică, membranele fibrelor nervoase și ale terminațiilor lor	Sumarea acțiunii în urma micșorării de către preparatele antihistaminice a permeabilității membranelor pentru ionii de sodiu	Creșterea acțiunii anestezicelor locale
Fexofenadină	Macrolide (claritromicină, eritromicină)	Farmacocinetică, metabolismul	Dereglarea metabolismului fexofenadinei în ficat în rezultatul inhibării CYP 3A4	Creșterea concentrației fexofenadinei în plasma sangvină (fără manifestări clinice)
	Ketoconazol	Același	Același	Același
Loratadină	Macrolide (claritromicină, eritromicină)	Farmacocinetică, metabolismul	Dereglarea metabolismului loratadinei în ficat în rezultatul inhibării CYP 3A4	Creșterea concentrației loratadinei în plasma sangvină (fără manifestări clinice)
	Ketoconazol	Același	Același	Același
	Cimetidină	Același	Același	Același
Terfenadină, astemizol	Preparatele antimicotice (derivații de imidazol și triazol)	Farmacocinetică, metabolismul	Dereglarea metabolismului preparatelor antihistaminice în ficat ca urmare a inhibării CYP 3A4	Creșterea concentrației de astemizol și terfenadină în plasma sangvină și pericolului acțiunii cardiotoxice
	Macrolide (claritromicină, eritromicină)	Același	Același	Același

	Preparatele antiaritmice de clasa III (sotalol, amiodaronă)	Formacodinamică, sistemul conductor al cordului	Alungirea intervalului Q-T	Dereglarea ritmului cardiac
XX. Preparatele antireumatice de bază. Preparatele de aur	Imunodepresante	Farmacodinamică, sistemul hematopoiezei, rinichii, TGI, pielea, ochii	Acțiune aditivă și de sumare referitor la efectele medicamentoase nedorite	Majorarea efectelor toxice (dereglarea hematopoiezei hepato- și nefropatie, diaree, prurit, stomatită, conjuctivită, erupții cutanate etc.)
	Penicilamină	Farmacodinamică, aparatul locomotor	Formarea complecșilor chelați	Micșorarea eficacității preparatelor de aur
	AINS, glucocorticoizi	Același	Sumarea efectelor	Majorarea acțiunii antiinflamatoare
Azatioprină	Allopurinol	Farmacodinamică	Creșterea eficacității și toxicității	Micșorarea hiperuricemiei, micșorarea dozei azatioprinei cu 20 – 50% de la doza terapeutică medie
	Tubocurarină	Farmacodinamică, sinapsa neuromusculară (?)	?	Micșorarea acțiunii miorelaxante
Azatioprină, ciclofosfamidă, metotrexat, levamisol	Citostaticele, inhibitorii hematopoiezei, sulfanilamide, cloramfenicol, derivații pirazolonei	Farmacocinetică, legarea cu proteinele	Majorarea fracției libere a preparatelor enumerate	Sporirea acțiunii toxice, în primul rînd, asupra hematopoiezei, TGI, ficat, SNC, funcția reproductivă
Ciclofosfamidă, azatioprină, metotrexat	Glucocorticoizii	Farmacodinamică, sistemul imun	Acțiune imunodepresivă	Majorarea efectelor imunosupresive

Ciclofosfamidă, azatioprină	Succinildicolină	Farmacodinamică, sinapsa neuromusculară	Inhibarea sintezei și activității colinesterazei	Potențarea blocării neuromusculare
Ciclofosfamidă	Barbiturice, halotan	Farmacodinamică, SNC	Sinergismul efectelor adverse	Creșterea acțiunii toxice asupra SNC
	Derivații sulfonilureei	Farmacocinetică, absorbția (?)	Lezarea mucoasei TGI și majorarea absorbției preparatelor hipoglicemiante	Majorarea efectului hipoglicemiant
	Antioxidantele	Farmacocinetică, metabolismul(?)	Activarea biotransformării în ficat	Micșorarea toxicității
	Mesna	Farmacodinamică, vezica urinară	Eliberarea grupelor sulfhidril	Micșorarea pericolului dezvoltării cistitei hemoragice
Ciclosporină	Aminoglicozidele, colchicină, amfotericină B, ciprofloxacină, melfalam, AINS, trimetoprim	Farmacocinetică, rinichii	Potențarea efectelor toxice	Majorarea nefrotoxicității
	Inhibitorii GMG-K_OA-reductazei, colchicina	Farmacodinamică, mușchii scheletici	Majorarea rabdomiolizei (?)	Dezvoltarea miopatiilor și slăbiciunii musculare
Derivații chinolinei	Preparatele aurului, penicilamina	Farmacodinamică, SNC, sistemul nervos periferic, pielea	Aditivitatea și sumarea efectelor toxice	Creșterea pericolului dezvoltării efectelor toxice (neurotoxicitate, apariția reațiilor cutanate)
	Fenilbutazonă, preparatele aurului, penicilamină, citostatice, levamisol	Același	Același	Același

	Inhibitorii MAO	Farmacodinamică	Aditivitatea efectelor adverse	Creșterea pericolului dezvoltării efectelor toxice
	Alcoolul etilic	Farmacodinamică, ficatul	Creșterea acțiunii toxice	Majorarea pericolului dezvoltării hepatotoxicității
	AINS	Farmacodinamică, TGI	Acțiune antagonistă asupra secreției gastrice	Sunt posibile greața, voma, diareea
	Glicozidele cardiace	Farmacocinetică, absorbția	Micșorarea excreției digoxinei în lumenul intestinal, creșterea concentrației ei în plasma sangvină	Creșterea pericolului dezvoltării intoxicării gligozidice
	Cimetidină	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea activității funcționale a citocromilor hepatici	Creșterea concentrației plasmatice a preparatelor chinolinice
	Antiacide	Farmacocinetică, absorbția	Inhibarea absorbției din TGI în urma formării complecșilor neabsorbabili	Micșorarea concentrației plasmatice a preparatelor chinolinice. Se recomandă interval de nu mai puțin 4 ore între administrarea preparatelor
	Orotat de potasiu, riboxină	Farmacodinamică, țesutul muscular	Înbunătățirea transmiterii impulsurilor nervoase, a contractării mușchilor scheletali	Preîntîmpinarea miopatiilor grave
	Metiluracil	Farmacodinamică, organele hematopoiezei	Stimularea leucopoiezei	Profilaxia sau înlăturarea leucopeniei
Metotrexat	AINS, sulfanilamide, fenitoina, tetracicline, cloramfenicol, APAS	Farmacocinetică, legarea cu proteinele	Creșterea concentrației plasmatice	Este posibilă creșterea pericolului dezvoltării reacțiilor nedorite medicamentoase

	Acid acetilsalicilic	Farmacocinetică, legarea cu proteinele, excreția	Majorarea concentrației plasmatice a metotrexatului ca rezultat al substituiri din legătura cu proteinele plasmei sangvine, a micșorării excreției renale	Creșterea pericolului dezvoltării acțiunii toxice a metotrexatului asupra sistemului hematopoiezei, TGI, ficatului, sistemului reproductiv
	Anticoagulantele	Farmacodinamică, trombocitele	Potențarea efectelor anticoagulantelor	Majorarea reacțiilor nedorite, mai ales din partea hemostazei
	Sulfasalazina	Farmacodinamică, intestinul	Sinergism	Ameliorarea clinică a rezistenței la metotrexat
	Acidul folic și derivații lui	Farmacodinamică(?)	Înlăturarea acțiunii antimetabolice: în urma aportului suplimentar de acid folic se reactivează formarea tetrahidrofolatului, necesar pentru sinteza bazelor purinice și pirimidinice și, respectiv, a ARN și ADN	Micșorarea eficacității metotrexatului
	Hidrocortison, metilprednisolon, cefalotină, bleomicină, penicilină, canamicină, asparaginază, vincristină, vinblastină	Farmacodinamică	Dereglarea pătrunderii metotrexatului în celule	Micșorarea efectelor clinic și toxic ale metotrexatului
	Alcool etilic	Farmacodinamică, ficatul	Potențarea efectelor	Creșterea hepatotoxicității

	Ketoconazol, macrolide, contraceptive orale, propafenonă, blocantele canalelor lente de Ca (fenilalchilamine și benzotiazepine)	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea activității funcționale a citocromilor hepatici CYP 3A4	Creșterea concentrației metotrexatului în plasma sangvină și a pericolului dezvoltării reacțiilor medicamentoase nedorite
	Prednisolon	Farmacocinetică, excreția	Micșorarea clearance-ului prednisolonului și metotrexatului ca urmare a nefrotoxicității	Creșterea concentrației plasmatice a metotrexatului și a prednisolonului
	Nifedipină	Farmacodinamică	Potențarea efectelor nedorite	Creșterea pericolului dezvoltării edemului și hiperplaziei ireversibile gingivale
	Preparate de potasiu, diureticele economisitoare de potasiu	Farmacocinetică, excreția	Micșorarea excreției K de către rinichi	Majorarea pericolului dezvoltării hiperpotasemiei
	Barbituricele, carbamazepină, fenitoină, metamizolul, rifampicină, izoniazidă	Farmacocinetică, metabolismul	Inducerea activității funcționale a citocromilor hepatici (CYP 3A4)	Micșorarea concentrației plasmatice a metotrexatului și diminuarea acțiunii imunodepresante
Penicilamină	Preparatele chinolonice, antitumorale, levamizol, fenilbutazonă	Farmacodinamică	Aditivitatea și sumarea efectelor adverse	Creșterea pericolului dezvoltării efectelor adverse
	Antiacide	Farmacocinetică, absorbția	Micșorarea absorbției penicilaminei din TGI	Diminuarea efectelor farmacodinamice ale penicilaminei

	Preparatele aluminiului, magneziului, cuprului și fierului	Farmacodinamică, țesutul osos și alte țesuturi	Formarea compușilor chelați cu ionii metalelor	Micșorarea efectelor farmacodinamice ale penicilaminei, micșorarea concentrației ionilor metalelor în țesuturi (de ex. a cuprului în boala Wilson-Konovalov, a fierului în hemosideroză, intoxicări)
	Glucocorticoizi	Farmacodinamică, sistemul imun	Sumarea acțiunii imunodepresive, diminuarea sintezei colagenului	Majorarea efectului antireumatoid
Preparate sulfanilamide	Antibioticele	Farmacodinamică, microorganismele	Micșorarea dezintegrării bacteriene a sulfanilamidelor în intestinul gros	Majorarea acțiunii antibacteriene
	Sulfat de fier	Farmacocinetică, absorbția	Legarea preparatelor de fier în intestin și creșterea excreției prin TGI	Diminuarea acțiunii farmacologice a sulfanilamidelor
	AINS	Farmacodinamică, microorganismele	Deminuarea multiplicării bacteriilor pe fon de imunodepresie a TGI	Micșorarea acțiunii ulcerogene a AINS
XXI. Preparatele antiulceroase. Blocantele receptorilor H_2 - histaminici (cimetidină, ramitidină)	Ketoconazol	Farmacocinetică, absorbția	Micșorarea absorbției ketoconazolului din TGI ca rezultat al diminuării pH-ului sucului gastric de către blocantele receptorilor H_2-histaminici	Diminuarea efectului antimicotic al ketoconazolului

		Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea activității CYP 3A4 și micșorarea biotransformării ketoconazolului	Creșterea concentrației ketoconazolului în sînge și sporirea efectelor lui farmacodinamice
	Fenitoină	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibirea activității funcționale a CYP 2C9	Micșorarea clearance-ului fenitoinei, creșterea în sînge a concentrației ei
	Warfarină	Farmacocinetică, absorbția	Micșorarea absorbției warfarinei	Micșorarea concentrației warfarinei în sînge și diminuarea efectelor ei
	Diazepam	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea activității CYP 2C19 și micșorarea biotrasformării diazepamului în ficat	Creșterea concentrației diazepamului în sînge și prolongarea efectelor farmacologice ale lui
	Procainamidă	Farmacocinetică, absorbția	Micșorarea absorbției procainamidei din TGI	Micșorarea concentrației procainamidei în sînge și a activității ei antiaritmice
	Teofilină	Farmacocinetică, metabolismul	Micșorarea biotransformării teofilinei ca rezultat al inhibării activității CYP1A2 și 3A4	Creșterea concentrației teofilinei în sînge și a pericolului supradozării ei
Famotidină, nizatidină, omeprazol	Ketoconazol	Farmacocinetică, absorbția	Micșorarea absorbției ketoconazolului	Micșorarea concentrației plasmatice și a activității antimicotice a ketoconazolului
Sucralfat	Teofilină, fenitoină, warfarină, fluorochinolone	Același	Micșorarea absorbției preparatelor ca rezultatul al formării chelaților	Micșorarea concentrației preparatelor în sînge și diminuarea eficacității lor

XXII. Remediile hipoglicemiante Repaglinidă	β-adrenoblocante neselective	Farmacodinamică, metabolismul glucidic	Sumarea efectelor la acțiunea β-adrenoblocantelor asupra β_2-adrenoreceptorilor pancreatici	Creșterea acțiunii hipoglicemiante a repaglinidei
	IEC	Același	Micșorarea insulinorezistenței sub acțiunea IEC	
	Inhibitorii MAO	Același	?	
	AINS	Același	?	
	Glucocorticoizi	Același	Antagonism la acțiunea asupra metabolismului glucidic	Micșorarea eficacității repaglinidei
	Contraceptivele orale	Același	Majorarea insulinorezistenței sub acțiunea progestinelor sintetice	
	Diureticele tiazidice	Același	Creșterea insulinorezistenței sub acțiunea diureticelor tiazidice	
	Hormonii tiroidieni	Același	Antagonism la acțiunea asupra metabolismului glucidic	
	Remediile antimicotice (derivații de imidazol și triazol)	Farmacocinetică, metabolismul	Dereglarea metabolismului repaglinidei în ficat ca urmare a inhibării citocromului CYP 3A4	Creșterea concentrației repaglinidei în plasma sangvină, creșterea pericolului acțiunii hipoglicemiante
	Eritromicină	Același	Același	Același

	Rifampicină	Acelaşi	Dereglarea metabolismului repaglinidei în ficat ca urmare a inducerii de către rifampicină a citocromului CYP 3A4	Micşorarea concentraţiei repaglinidei în plasma sangvină
Derivaţii sulfonilureei	Rifampicină	Farmacocinetică, metabolismul	Inducerea citocromului P 450 de către rifampicină	Este posibilă accelerarea metabolismului şi diminuarea activităţii derivaţilor sulfonilureei
	Glucocorticoizi	Farmacodinamică, metabolismul glucidic	Sub acţiunea prednisolonului are loc majorarea proceselor de gluconeogeneză, glicogenoliză. Creşterea absorbţiei glucozei în intestin	Este posibilă diminuarea acţiunii hipoglicemiante a derivaţilor sulfonilureei
	Hormonii tiroidieni	Acelaşi	Hormonii tiroidieni stimulează glicogenoliza	Acelaşi
	AINS (salicilaţii, fenilbutazonă)	Farmacocinetică, legarea cu proteinele	Substituirea derivaţilor sulfonilureei din legătura cu proteinele	Creşterea acţiunii preparatelor sulfonilureei
	Remediile antimicotice (derivaţii de imidazol şi triazol)	Farmacocinetică, metabolismul	Dereglarea metabolismului derivaţilor sulfonilureei în ficat ca urmare a inhibării de către derivaţii de azol a izoenzimelor citocromului P 450	Creşterea T½ şi majorarea acţiunii preparatelor sulfonilureei
	Preparatele sulfanilamide	Farmacocinetică, legarea cu proteinele, absorbţia	Substituirea derivaţilor sulfonilureei din legătura cu proteinele, micşorarea excreţiei derivaţilor sulfonilureei de către rinichi	Majorarea acţiunii preparatelor sulfonilureei

	Cimetidină	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea izoenzimelor citocromului P450 de către cimetidină	Posibilă creșterea concentrației glipizidei, glibenclamidei în sînge și majorarea acțiunii preparatelor sulfonilureei
	Diureticele tiazidice	Farmacodinamică, canalele de potasiu a β-celulelor pancreatice, receptorii insulinici	Diureticele tiazidice provoacă deschiderea canalelor de potasiu ale celulelor β-pancreatice și cresc insulinorezistența	Diminuarea eficacității sulfonilureei
	β-adrenoblocantele neselective	Farmacodinamică metabolismul glucidic	Sumarea efectelor la influența β-adrenoblocantelor asupra β_2-adrenoreceptorilor ai celulelor pancreatice	Posibilă creșterea acțiunii hipoglicemiante și mascarea simptomelor hipoglicemiei (tahicardie, tremor)
	Pentoxifilină	Farmacodinamică	?	Potențarea acțiunii antidiabeticelor orale
	Ketotifen	Același	?	Posibilă trombocitopenie reversibilă
	Cloramfenicol	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea izoenzimelor citocromului P450 de către cloramfenicol	Creșterea acțiunii preparatelor antidiabetice orale
	Contraceptive orale	Farmacodinamică, metabolismul glucidic	Creșterea insulinorezistenței sub acțiunea progestinelor sintetice	Micșorarea eficacității derivaților sulfonilureei

Metformină	Dirivații sulfonilureei	Farmacodinamică, metabolismul glucidic	Sumarea efectelor	Majorarea reciprocă a acțiunii
	Insulină	Același	Creșterea sensibilității țesuturilor periferice la acțiunea insulinei	Potențarea acțiunii insulinei
	IEC	Același	Micșorarea insulinorezistenței sub acțiunea IEC	Majorarea acțiunii hipoglicemiante a metforminei
	Inhibitorii MAO	Același	?	
	Acid acetilsalicilic	Același	?	
	Glucocorticoizi	Același	Antagonism referitor la influența asupra proceselor de absorbție a glucozei în intestin și de gluconeogeneză	Micșorarea eficacității metforminei
	Contraceptivele orale	Același	Creșterea insulinorezistenței sub acțiunea progestinelor sintetice	Același
	Diureticele tiazidice	Același	Creșterea insulinorezistenței sub acțiunea diureticelor tiazidice	Același
	Hormonii tiroidieni	Același	Antagonism la acțiunea asupra metabolismului glucidic	Același
	Derivații fenotiazinei	Același	?	Același

XXIII. Teofilina	Allopurinol (de la 600 mg/zi)	Farmacocinetică, metabolismul	Diminuarea biotransformării teofilinei ca rezultat al inhibării activității citocromilor hepatici	Micșorarea clearance-ului teofilinei cu 25%. Pericolul dezvoltării efectelor nedorite ale teofelinei. Este necesar de micșorat doza cu 25% la administrarea allopurinolului în doze mari
	Cimetidină	Același	Diminuarea biotransformării teofilinei ca rezultat al inhibării activității CYP 1A2 și 3A4	Creșterea concentrației teofilinei cu 40%. Efectul apare la 24 ore de la debutul administrării cimetidinei și dispare după 3 zile de la suspendarea ei
	Eritromicină	Același	Același	Creșterea concentrației teofilinei cu 25% după 5 zilei de administrare a eritromicinei
	Claritromicină	Același	Diminuarea biotransformării teofilinei ca rezultat al inhibării activității citocromului 3A4	Creșterea concentrației teofilinei în mediu cu 50%
	Fenobarbital	Același	Sporirea biotransformării teofilinei ca rezultat al inducerii activității citocromilor 1A2 și 3A4	Micșorarea concentrației teofilinei cu 25% după 3 – 4 săptămîni de administrare a fenobarbitalului

	Rifampicina	Același	Sporirea biotransformării teofilinei ca rezultat al inducerii activității citocromilor 1A2 și 3A4	Micșorarea concentrației teofilinei cu 50 – 75%
	Fenitoină	Farmacocinetică, metabolismul	Sporirea biotransformării teofilinei ca rezultat al inducerii activității citocromilor	Micșorarea concentrației teofilinei cu 50 – 75% după 10 zile de administrare a fenitoinei
		Farmacocinetică, absorbția	Micșorarea absorbției fenitoinei	Micșorarea acțiunii fenitoinei
XXIV. Tranchilizantele *1.Derivații benzodiazepinei*	Inhibitorii enzimelor microsomale (cimetidină, eritromicină, contraceptive orale, disulfiram, fenozufin, izoniazidă, ketoconazol, metoprolol, propranolol, acid valproic, propoxifen)	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea izoenzimelor specifice ale citocromului P450 (2C8, 2C19, 3A4)	Majorarea $T_{½}$ și creșterea acțiunii benzodiazepinelor
	Zidovudină	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea CYP 3A4	Micșorarea metabolismului zidovudinei și creșterea concentrației ei în sînge
	Fenitoină, anticoagulantele indirecte, glucocorticoizii, carbamazepină, contraceptivele orale	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea CYP 3A4	Majorarea metabolismului preparatelor ca urmare a stimulării oxidării microsomale de către benzodiazepine, micșorarea efectelor lor clinice

	Preparatele antiacide, colinoblocante, blocantele receptorilor H_2 histaminici	Farmacocinetică, absorbţia	Întîrzierea absorbţiei benzodiazepinelor	Dezvoltarea tardivă a efectelor benzodiazepinelor
	Inhibitori MAO ireversibili	Farmacodinamică, MAO neuronală	Inhibarea suplimentară a MAO, creşterea necontrolată a concentraţiei catecolaminelor libere în fanta sinaptică	Incompatibilitate
	Analgezice opioide, anestezicele locale şi centrale, miorelaxantele	Farmacodinamică, sistemul antinociceptiv mezencefalic, sistemul extrapiramidal	Creşterea influenţelor GABA-ergice inhibitorii	Benzodiazepinele cresc acţiunea preparatelor enumerate
	Neurolepticele, antidepresivele, preparatele sedative, alcoolul	Farmacodinamică, formaţiunea reticulară, centrul respirator şi vasomotor din medula oblongata	Acelaşi	Majorarea acţiunii inhibitorii asupra SNC
	Clozapină	Acelaşi	Acelaşi	Creşterea pericolului dezvoltării colapsului, inhibării şi stopului respirator
	Derivaţii de fentanil	Acelaşi	Acelaşi	Pericol înalt de dezvoltare a hipotensiunii arteriale, inhibării respiraţiei şi prelungirea ieşirii din anestezie (mai ales la administrarea intravenoasă a benzodiazepinelor)

	Psihostimulantele, adrenomimeticele, glucocorticoizii	Farmacodinamică, formațiunea reticulară	Același	Antagonism
	Remediile antiparkinsoniene	Farmacodinamică, ganglionii bazali	Creșterea influențelor GABA-ergice inhibitorii, înlăturarea dezechilibrului transmiterii dopaminergice și colinergice	Creșterea eficacității preparatelor antiparkinsoniene
	M--colinoblocantele, ganglioblocantele, preparatele cu acțiune colinoblocantă	Farmacodinamică, M-colinoreceptorii	Blocarea M-colinoreceptorilor	Sumarea efectelor colinoblocante
	Preparatele antihistaminice	Farmacodinamică, formațiunea reticulară, M-colinoreceptorii	Creșterea influențelor GABA-ergice inhibitorii, blocarea M-colinoreceptorilor	Majorarea acțiunii sedative și colinoblocante
	Glicozide cardiace	Farmacocinetică, legarea cu proteinele	Substituirea glicozidelor cardiace din legătura cu proteinele	Pericolul intoxicării cu glicozide cardiace
	Levodopa	Farmacodinamică, ganglionii bazali	Majorarea influenței GABA-ergice inhibitorii	Diminuarea efectelor terapeutice ale levodopei
	Teofilină, aminofilină	Farmacocinetică, metabolismul	Creșterea metabolizării benzodiazepinelor în urma majorării fluxului sangvin hepatic	Diminuarea acțiunii sedative a diazepamului
		Farmacodinamică, formațiunea reticulară	Creșterea concentrației AMPc în celulele formațiunii reticulare în urma blocării fosfodiesterazei, micșorarea acțiunii inhibitorii a benzodiazepinelor	

	Glucagon	Farmacocinetică, metabolismul	?	Micşorarea concentraţiei benzodiazepinelor în sînge (cu excepţia clordiazepoxidului)
Alprazolam	Imipramină, desipramină	Farmacocinetică, legarea cu proteinele	Substituirea preparatelor din locurile de legare	Creşterea concentraţiei sangvine
Clordiazepoxid, Oxazepam, Diazepam	Heparină	Farmacocinetică, legarea cu proteinele	Substituirea preparatelor din locurile de legare	Creşterea concentraţiei fracţiei libere a preparatelor
Diazepam	Amitriptilină	Farmacocinetică, metabolismul	Inhibarea CYP 2C9	Creşterea concentraţiei amitriptilinei în sînge ca urmare a inhibării metabolismului ei
	Omeprazol	Acelaşi	Inhibarea CYP 2C19, 3A4	Prelungirea $T_{1/2}$ a diazepamului
	Rifampicină	Acelaşi	Inducţia CYP 1A2 şi 3A4	Accelerarea excreţiei diazepamului
Lorazepam, Oxazepam, Temazepam	Inhibitorii enzimelor microsomale (cimetidina, eritromicina, contraceptive orale, disulfiram, fluoxetin, izoniazida, ketoconazol, metoprolol, propranolol, propoxifen, acid valproic)	Farmacocinetică, metabolismul	Metabolismul lorazepamului, oxazepamului, temazepamului în ficat nu se modifică, deoarece preparatele enumerate, spre deosebire de alte benzodiazepine, se supun glucuronării	Efectul clinic al benzodiazepinelor enumerate nu se modifică

Lorazepam	Scopolamină	Farmacodinamică, M-colinoreceptorii	Blocarea M-colinoreceptorilor	La administrarea parenterală a lorazepamului pe fonul administrării scopolaminei crește acțiunea sedativă, sunt posibile halucinații și dereglări de comportament
2. Derivații propandiolului (meprobamat)	Alcool, analgezice opioide, neuroleptice, antidepresive, anestezice generale și locale	Farmacodinamică, formațiunea reticulară, centrul respirator și vasomotor din medula oblongata	Majorarea influenței GABA-ergice inhibitorii	Majorarea reciprocă a acțiunii deprimante asupra SNC
3. Derivații azapironei (buspiron)	Alcool, analgezice opioide, neuroleptice, antidepresive, anestezice generale și locale	Același	Același	Același
	Digoxină	Farmacocinetică, legarea cu proteinele	Substituirea digoxinei din locurile de legare	Creșterea pericolului intoxicării cu glicozide cardiace
	Inhibitorii MAO, inclusiv procarbazină, furazolidon, selegilină	Farmacodinamică, sistemul funcțional de reglare a tensiunii arteriale (receptorii serotoninei din SNC)	Creșterea concentrației serotoninei libere la administrarea inhibitorilor MAO, stimularea receptorilor serotoninici de către buspiron	Creșterea tensiunii arteriale
4. Hidroxazină	Analgezice, etanol, anestezice generale, miorelaxante, preparatele antihistaminice	Farmacodinamică, formațiunea reticulară, centrii respirator și vasomotor, sistemul antinociceptiv mezencefalic	Majorarea influenței GABA-ergice inhibitorii	Creșterea efectelor farmacologice ale preparatelor enumerate

	Etanol, neuroleptice, tranchilizantele altor grupe, antidepresivele, sedativele, barbituricele	Farmacodinamică, formațiunea reticulară, centrul respirator și vasomotor	?	Majorarea acțiunii deprimante asupra SNC
	Epinefrină	Farmacodinamică, centrul vasomotor	?	Diminuarea efectului presor al epinefrinei
	Fenitoină	Farmacocinetică	?	Modificarea activității anticonvulsivante a fenitoinei
XXV. Vitaminele Acidul folic	Etanol, fenitoină, primidon	Farmacocinetică, metabolismul	Interacțiune de concurență la nivelul biotransformării hepatice	Modificarea eficacității farmacologice a folaților și pericolul dezvoltării anemiei megaloblastice
	Polimixine, tetracicline, neomicină	Farmacocinetică, absorbția	Micșorarea absorbției acidului folic ca urmare a lezării mucoasei TGI	Modificarea eficacității acidului folic
	Vitamina B_1, B_2	Farmaceutică	Descompunerea acidului folic	Incompatibilitate farmaceutică
	Vitamina PP	Farmaceutică	(?)	Majorarea triplă a solubilității acidului folic
	Vitamina C	Farmaceutică	Vitamina C reduce acidul folic	Incompatibilitate farmaceutică
	Metalele grele	Farmaceutică	Acțiune catalitică asupra dezintegrării oxidative a acidului folic	Incompatibilitate farmaceutică

Acidul folic (la administrarea de durată)	Vitamina B_{12}	(?)	(?)	Diminuarea concentrației sangvine a vitaminei B_{12}
Vitamina A	Contraceptive orale	Farmacodinamică, proteina ce leagă retinolul	Creșterea concentrației proteinei ce leagă retinolul în plasma sangvină	Creșterea pericolului dezvoltării hipervitaminozei A
	Tetracicline (la administrare de durată)	Farmacodinamică	?	Este posibilă dezvoltarea hipertensiunii intracraniene
	Glucocorticoizii	Același	Antagonism	Hipovitaminoza A
	Metalele grele	Farmaceutică	Acțiune catalitică asupra dezintegrării oxidative a vitaminei A	Incompatibilitate farmaceutică
Vitamina B_1	Vitamina B_2	Farmaceutică	Descompunerea vitaminei B_1	Incompatibilitate farmaceutică
	Etanolul	Farmacodinamică, sistemul nervos periferic	Antagonism	Micșorarea eficacității tiaminei și înrăutățirea transmiterii impulsului nervos
	Vitamina B_{12}	Farmaceutică	Descompunerea reciprocă a ambelor vitamine	Incompatibilitate farmaceutică
	Acid folic	Farmaceutică	Descompunerea acidului folic sub acțiunea vit.B_1	Incompatibilitate farmaceutică
	Vitamina B_6	Farmaceutică	Descompunerea vit. B_1 sub acțiunea vit. B_6	Incompatibilitate farmaceutică
		Farmacocinetică	Piridoxina inhibă activarea prin fosforilare a tiaminei	Incompatibilitate, se recomandă administrarea acestor vitamine în zile diferite

	Vitamina C	Farmaceutică	Descompunerea tiaminei	Incompatibilitate farmaceutică
	Vitamina PP	Farmaceutică	Descompunerea tiaminei	Incompatibilitate farmaceutică
	Metalele grele	Farmaceutică	Acţiune catalitică asupra dezintegrării oxidative a vitaminei B_1	Incompatibilitate farmaceutică
Vitamina B_2	Clorpromazină, acrihină, antidepresive triciclice	Farmacodinamică, flavin-oxidaza	Blocarea enzimei de către preparatele enumerate şi inhibarea transformării riboflavinei în flavin-mononucleotide	Diminuarea acţiunii riboflavinei, mai ales în miocard
	Etanol, antibiotice	Farmacocinetică, metabolismul	Accelerarea biotransformării riboflavinei	Posibilitatea dezvoltării hipovitaminozei
	Spironolactonă	Farmacodinamică, procesele fermentative	Accelerarea transformării riboflavinei în formele coenzimei	Modificarea activităţii vitaminei
	Vitamina B_1	Farmaceutică	Descompunerea tiaminei şi majorarea toxicităţii ei	Incompatibilitate farmaceutică
	Vitamina B_{12}	Farmaceutică	Descompunerea cianocobalaminei	Acumularea ionilor do cobalt, majorarea toxicităţii. Incompatibilitate farmaceutică
	Vitamina PP	Farmaceutică	Majorarea solubilităţii vitaminei B_2	Majorarea solubilităţii vitaminei B_2
	Metalele grele	Farmaceutică	Acţiune catalitică asupra dezintegrării oxidative a vitaminei B_2	Incompatibilitate farmaceutică

Vitamina B_6	Contraceptivele orale, sulfanilamidele, ftivazida, izoniazida, cicloserina (la administrarea de durată)	Farmacocinetică, metabolismul	Accelerarea metabolizării piridoxinei în ficat	Diminuarea eficacității piridoxinei
	Vitamina C	Farmaceutică	Descompunerea vitaminei C	Incompatibilitate farmaceutică
	Vitamina PP	Farmaceutică	Descompunerea piridoxinei	Incompatibilitate farmaceutică
	Vitamina B_1	Farmaceutică	Descompunerea vitaminei B_1	Incompatibilitate farmaceutică
	Vitamina B_{12}	Farmaceutică	Descompunerea reciprocă a ambelor vitamine, acumularea ionilor de cobalt	Incompatibilitate farmaceutică
	Metalele grele	Farmaceutică	Acțiune catalitică asupra dezintegrării oxidative a vitaminei B_6	Incompatibilitate farmaceutică
Vitamina B_{12}	Vitamina C	Farmaceutică	Descompunerea reciprocă a ambelor vitamine	Incompatibilitate farmaceutică
	Vitamina PP	Farmaceutică	Descompunerea cianocobalaminei	Incompatibilitate farmaceutică
	Vitamina B_6	Farmaceutică	Descompunerea reciprocă a ambelor vitamine, acumularea ionilor de cobalt	Incompatibilitate farmaceutică
	Vitamina B_2	Farmaceutică	Acumularea ionilor de cobalt	Majorarea toxicității. Incompatibilitate farmaceutică
	Vitamina B_1	Farmaceutică	Descompunerea reciprocă a ambelor vitamine	Incompatibilitate farmaceutică

Vitamina C	Preparatele anabolizante	Farmacocinetică, absorbţia, legarea cu proteinele	Accelerarea absorbţiei acidului ascorbic din TGI, creşterea legării lui cu proteinele plasmatice	Micşorarea concentraţiei acidului ascorbic redus şi creşterea concentraţiei formei oxidate
	Acidul acetilsalicilic	Farmacocinetică, excreţia	Creşterea excreţiei acidului ascorbic de către rinichi	Posibilitatea dezvoltării hipovitaminozei
	Contraceptivele orale	Farmacocinetică, absorbţia	Micşorarea absorbţiei acidului ascorbic	Micşorarea concentraţiei acidului ascorbic în sînge, dezvoltarea hipovitaminozei
	Penicilinele, preparatele fierului	Farmacocinetică, absorbţia	Majorarea absorbţiei preparatelor enumerate	Creşterea concentraţiilor preparatelor în plasma sangvină
	Nicotină, etanol, glucocorticoizi	Farmacodinamică	Interacţiune antagonistă	Diminuarea reciprocă a eficacităţii farmacologice
	Metalele grele	Farmaceutică	Acţiune catalitică asupra dezintegrării oxidative a vitaminei C	Incompatibilitate farmaceutică
Vitamina C (în doză mai mare de 2 g/zi)	Salicilaţii	Farmacocinetică, excreţia	Creşterea acidităţii urinei, creşterea reabsorbţiei apei în rinichi şi micşorarea excreţiei salicilaţilor	Dezvoltarea salicilismului (acufene, vertij, înrăutăţirea auzului, vomă, excitabilitate); creşterea pericolului dezvoltării cristaluriei
Vitamina E	Preparatele fierului	Farmacocinetică, absorbţia	Micşorarea absorbţiei tocoferolului	Micşorarea eficacităţii tocoferolului

BIBLIOGRAFIE

1. Buzoianu, Anca Dana. Farmacologie, vol I-II, Editura Medicală Universitară „Iuliu Haţieganu", Cluj-Napoca, 2006.

2. Cristea Aurelia Nicoleta. Farmacologie generală. Bucureşti, 1999.

3. Cristea Aurelia Nicoleta. Tratat de farmacologie. Bucureşti. Editura Medicală, 2005.

4. Cristea Aurelia Nicoleta. Farmacologie. Note de curs. Bucureşti. Editura Medicală, 2003.

5. Dobrescu D., Manolescu E. (coordonatori), MemoMed 2006. Memorator de medicamente; Ghid farmacoterapeutic, Ediţia a 12-a, Editura Minesan, Bucureşti, 2006.

6. Fulga Ion. Farmacologie. Bucureşti. Editura medicală, 2006.

7. Fulga Ion. Progrese în domeniul medicamentului. Bucureşti. Editura medicală, 2006.

8. Gherasim L., Dorobanţu M. Tratamentul hipertensiunii arteriale – principii şi practică. Editura InfoMedica, Bucureşti, 2004.

9. Gherasim L. Medicină internă – bolile aparatului respirator, vol I, Bucureşti. Editura Medicală, 1995.

10. Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics, Brunton L.L., Lazo J.S., Parker K.L., 11th Edition, International McGraw-Mill, New York, 2006.

11. Ionescu Dunărea G., Jaba I.M., Mungiu O.C. Compendiu de Farmacologie, ed. a 2-a, Editura EditDan, Iaşi, 2003.

12. Jacob S. Leonard. Pharmacology, 3rd edition, Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland, 1992.

13. Katzung Bertram G., Basic & Clinical Pharmacology, Tenth Edition, Lange Medical Books, McGraw-Hill, Stamford, Connecticut, USA, 2007.

14. Laurence DR, Bennet PN. Clinical Pharmacology, 7th Edition; Churchill Livingstone, London, 1992.

15. Lecuţa S.E., Vlase L. Farmacocinetica şi interacţiunile medicamentoase metabolice, Editura Dacia, Cluj-Napoca, 2005.

16. Lupuşoru Cătălina Elena. Farmacologie Vol. I, II, III. Iaşi. Editura Moldova, 1994.

17. Lupuşoru Cătălina Elena. Imunofarmacologie. Editura ALFA, Iaşi, 2001.

18. Matcovschi C., Procopişin V., Parii B. Ghid farmacoterapeutic. Chişinău, Î.S. F.E.-P. „Tipografia Centrală", 2005.

19. Mungiu O. C. Algeziologie Generală, Editura Polirom, 1999.

20. Mungiu O. C. Algeziologie Specială, Editura Polirom, 2000.

21. Mungiu O. C. Opioizii de la clasic la modern. Editura Almateea, Bucureşti, 2006.

22. Mungiu O. C., Paveliu Fraga, Paveliu S. Farmacologie biochimică – o abordare interdisciplinară, Editura Infomedia, 2000.

23. Mungiu O. C., Gavrilescu Cristina. Farmacoepidemiologie, Editura Polirom, Iaşi, 2001.

24. Mungiu O. C. (coordonator şi autor). Tratat de algeziologie, Editura Polirom, Iaşi, 2002.

25. Oniga O., Ionescu C. Reacţii adverse şi interacţiuni medicamentoase. Editura Medicală Universitară „Iuliu Haţieganu", Cluj-Napoca, 2004.

26. Plauchithiu Mihai Glad. Transparente de farmacologie şi toxicologie. Arad. Vasile Goldiş University Press, 1999.

27. Rang H. P., Dale M. M., Titter J. M. Pharmacology, The Fourth Edition, Churchill Livingstone, London, 2001.

28. Stroescu V. Bazele farmacologice ale practicii medicale. Bucureşti. Editura Medicală, 2000.

29. Stroescu V. Farmacologie. Ediţia V. Bucureşti, 2002.

30. Tica A., Voicu V. Farmacologie, Editura Medicală Universitară Craiova, 2004.

31. Voicu V. Toxicologie clinică, Editura Albatros, Bucureşti, 1997.

32. Waller D.G., Renwick A.G., Hillier K. medical Pharmacology and Therapeutics. W. B. Saunders, Edinburgh, 2001.

33. Аразова А. Д., Моисеев В. С. Лекарственные средства и их синонимы. Москва, АО „Фармимэкс" 1994.

34. Гикавый В. И., Бачинский Н. Г. Справочник симптоматических лекарственных средств. Кишинэу, 1995.

35. Каркищенко Н. Н. Фармакологические основы терапии. Москва, 1996.

36. Катцунг Б. Г. Базисная и клиническая фармакология. Т. I, II, Санкт-Петербург, 1998.

37. Лепахин В. К., Белоусов Ю. Б., Моисеев В. С. Клиническая фармакология с международной номенклатурой лекарств. Москва, 1998.

38. Маркова И. В., Калиничева В. И. Педиатрическая фармакология. М., „Медицина", 1987.

39. Маркова И. В., Саляев В. Н. Фармакология. Москва, „Медицина", 1988.

40. Машковский М. Д. Лекарственные средства. Москва, Новая Волна, 2008.

41. Регистр Лекарственных Средств России, Москва, 2002.

42. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. АстраФармСервис, Москва 1998.

43. Хабриев Р. У., Чучалина А. Г. Лекарственные средства. Издательская группа „Гэотар – Медиа", 2005.

44. Хабриев Р. У., Чучалина А. Г. Лекарственные средства. Издательская группа „Гэотар – Медиа", 2006.

45. Харкевич Д. А. Фармакология. Издательская группа „Гэотар – Медиа", 2006.